



Universidad de Oviedo

PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Línea de Investigación: Modelos de Investigación Epidemiológicos, Psicométricos y Biomecánicos

**INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE
DESINFLADO DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN
DEL STENT EN LA ANGIOPLASTIA
PRIMARIA**

BERTA VEGA HERNÁNDEZ



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en la angioplastia primaria.	Inglés: Influence of deflation rate of the stent system in primary angioplasty
2.- Autor	
Nombre: BERTA VEGA HERNÁNDEZ	DNI/Pasaporte/NIE: 7 0000000
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

Hipótesis de investigación

El resultado de la angioplastia primaria está condicionado por la embolización distal. Hasta la fecha las intervenciones que han demostrado reducción en la tasa de esta complicación son escasas pues tanto la trombectomía como últimamente también el stent directo están siendo cuestionados. Basado en los datos de los estudios de Napodano y Lubyere sobre la influencia del inflado del balón en la embolización distal y la conveniencia del implante directo del stent, nos proponemos investigar la influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en el flujo final.

Objetivos:

Evaluar la influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en la obtención de blush ≥ 2 y resolución del segmento ST $\geq 70\%$. Los objetivos secundarios fueron el tamaño del infarto cuantificado por marcadores de daño miocárdico, la fracción de eyección al alta y a los 12 meses, y la mortalidad total y cardiovascular al cabo del año.



Métodos

En un centro con programa universal de angioplastia primaria se realizó coronariografía a pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST. Aquellos pacientes que eran susceptibles de recibir abciximab, trombectomía y stent directo, tras la infusión del abciximab y la trombectomía se aleatorizaron a implante directo de stent con desinflado inmediato tras 20 segundos de inflado (grupo 1) o a implante directo con desinflado lento de 1 atm/segundo después de 20 segundos de inflado (grupo 2).

El blush miocárdico fue analizado en un corlab externo, y la resolución del segmento ST >70% también se analizó de forma ciega al resultado grupo de tratamiento. Se realizó un análisis multivariante para determinar los predictores del blush miocárdico y de la resolución >70% del ST. Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo, y el primero dictó el análisis principal.

Resultados

Entre diciembre 2016 y febrero 2019, 103 pacientes fueron asignados al grupo de desinflado rápido mientras que 107 se asignaron al grupo de desinflado lento. El cálculo del tamaño de muestra había sido de 420 pacientes inicialmente, pero con la realización de un análisis intermedio tras el reclutamiento del 50 % de la muestra, el estudio fue precozmente terminado por futilidad.

El blush final ≥ 2 se consiguió en 77 casos (74.7 %) en el grupo de desinflado rápido vs 79 (75.2 %) en el grupo de desinflado lento ($p=0.93$). La resolución del segmento ST $\geq 70\%$ se logró en 54 pacientes (53.9 %) en el grupo de desinflado rápido



vs 59 (55.5 %) en el grupo de desinflado lento ($p= 0.75$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los objetivos secundarios.

La tensión arterial al diagnóstico, el aclaramiento de creatinina estimado <60 ml/min y el diámetro luminal máximo postintervención se comportaron como predictores de lograr blush ≥ 2 en el análisis de regresión logística. La hipertensión como factor de riesgo se mantuvo en el modelo final con un valor de $p = 0.074$. El modelo final mostró un poder de predicción moderado, con un área bajo la curva de 0.71 (0.63-0.80). La presencia de diabetes, infarto previo, descendente anterior como vaso responsable, TIMI ≥ 2 previo a la intervención, TIMI 3 tras la intervención y grado de colaterales Rentrop ≥ 2 fueron predictores de resolución del segmento ST $\geq 70\%$. El poder de predicción del modelo es moderado con un área bajo la curva de 0.75 (0.68-0.82).

Conclusiones:

En nuestra serie, la velocidad de desinflado del sistema de stent en la angioplastia primaria no modificó el grado de blush o la resolución de la elevación del segmento ST; y tampoco pudo demostrarse influencia en los eventos clínicos, tamaño del infarto estudiado por biomarcadores y fracción de eyección al alta y a los 12 meses.



RESUMEN (en Inglés)

Objectives:

Distal embolization and no-reflow are common complications in primary angioplasty and the available information regarding the influence of the deflation speed of the stent delivery system is scarce. Our aim is to analyze the influence of the deflation speed of the stent delivery system in the results of primary angioplasty.

Methods:

From December 2016 to February 2019, all consecutive patients with STElevation myocardial infarction undergoing urgent coronary angiography at our institution who were susceptible of thrombectomy, IIB-IIIa inhibitors and direct stenting were randomized 1:1 to rapid deflation of the stent delivery system (group 1, n=103) or to slow deflation at 1 atm/second (group 2, n=107). Pre- and post-dilatation was not allowed per protocol. The primary outcomes were myocardial blush ≥ 2 and ST-segment resolution $\geq 70\%$, while the size of myocardial damage, ejection fraction at discharge and at 12 months and total and cardiovascular mortality at 12 months were the secondary outcomes.

The final myocardial blush was analyzed blindly in an external core laboratory in another región. Two interventional cardiologists with >10 years of experience in grading myocardial blush were involved in the evaluation and, in case of disagreement, a third opinion was requested. The ST-segment resolution was analyzed by evaluators who were not involved in the study and blinded for the procedure. Intention-to-treat and per protocol analysis were performed, where the former dictated the main analysis.



Results:

The study was prematurely stopped with 50% of the calculated sample size due to futility. Myocardial blush ≥ 2 occurred in 77 (74.7%) vs. 79 (75.2%), $p=0.93$ and ST-segment resolution $\geq 70\%$ in 54 (53.9%) vs. 59 (55.5%), $p=0.75$ in groups 1 and 2, respectively, without differences in any of the secondary endpoints.

Systolic blood pressure at admission, creatinine clearance < 60 ml/min and maximal lumen diameter after the procedure were the predictors of blush ≥ 2 , while in the final model hypertension remained with a value of $p=0.074$. The predictive power was moderate, with an area under the operating curve of 0.71 (0.63-0.80). Diabetes, previous myocardial infarction, LAD, TIMI flow before the procedure ≥ 2 , TIMI 3 flow after the procedure and collateral supply with a Rentrop's grade ≥ 2 were the predictors of STsegment resolution $\geq 70\%$. The area under the operating curve was 0.75 (0.68-0.82).

Conclusions:

In our series, the deflation speed of the stent delivery system in primary angioplasty did not modify the myocardial blush ≥ 2 and ST- segment resolution $\geq 70\%$, and neither showed any influence in clinical outcomes, size of myocardial infarction by biomarkers and ejection fraction.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN**



Results:

The study was prematurely stopped with 50% of the calculated sample size due to futility. Myocardial blush ≥ 2 occurred in 77 (74.7%) vs. 79 (75.2%), $p=0.93$ and ST-segment resolution $\geq 70\%$ in 54 (53.9%) vs. 59 (55.5%), $p=0.75$ in groups 1 and 2, respectively, without differences in any of the secondary endpoints.

Systolic blood pressure at admission, creatinine clearance < 60 ml/min and maximal lumen diameter after the procedure were the predictors of blush ≥ 2 , while in the final model hypertension remained with a value of $p=0.074$. The predictive power was moderate, with an area under the operating curve of 0.71 (0.63-0.80). Diabetes, previous myocardial infarction, LAD, TIMI flow before the procedure ≥ 2 , TIMI 3 flow after the procedure and collateral supply with a Rentrop's grade ≥ 2 were the predictors of STsegment resolution $\geq 70\%$. The area under the operating curve was 0.75 (0.68-0.82).

Conclusions:

In our series, the deflation speed of the stent delivery system in primary angioplasty did not modify the myocardial blush ≥ 2 and ST- segment resolution $\geq 70\%$, and neither showed any influence in clinical outcomes, size of myocardial infarction by biomarkers and ejection fraction.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN**

INDICE

INTRODUCCIÓN	17
1-ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	19
2-EVALUACIÓN DE LA REPERFUSIÓN.....	20
3. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA REPERFUSIÓN EN EL IAMCEST.....	34
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	53
MATERIAL Y MÉTODOS	57
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	59
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.	59
3. PROTOCOLO Y PROCEDIMIENTO.	60
4. OBJETIVOS.....	63
5. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	64
6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.	65
RESULTADOS	67
1-FLUJO DE PACIENTES.	69
2-CARACTERISITICAS DE LA MUESTRA TOTAL.....	69
3-CARACTERISITICAS DE LOS GRUPOS.....	75
4- PREDICTORES.....	80
5. EVENTOS EN SEGUIMIENTO. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL BLUSH.....	85
6. EVENTOS EN SEGUIMIENTO. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST.....	86
7. RELACIÓN BLUSH Y RESOLUCIÓN ST.....	87

DISCUSIÓN	89
1.NUESTRA APORTACIÓN	91
2.INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS	93
3. ¿ES POSIBLE MEJORAR EL RESULTADO DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA?	95
4.LIMITACIONES	99
CONCLUSIONES	100
ANEXOS	101
BIBLIOGRAFÍA:	113

ABREVIATURAS:

ICPP: Angioplastia primaria

ICP: Intervención coronaria percutánea

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

SLF: Stent liberador de fármacos

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

MBG: Myocardial Blush Grade

ECG: Electrocardiograma

IAM: Infarto agudo de miocardio

cTFC: Corrected TIMI Frame Count

TMPG: TIMI Myocardial Perfusion Grade

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

REST: Resolución de la elevación del segmento ST

AIR: Acondicionamiento isquémico remoto

ACV: Accidente cerebrovascular

HUC: Hospital Universitario de Cabueñes

IR.IIB-III A: Inhibidores del receptor antiplaquetario IIB-III A

CCV: cirugía cardiovascular

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1-ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La angioplastia primaria (ICPP) es la estrategia de reperfusión de elección en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), siempre que se pueda realizar en el momento oportuno, con operadores experimentados y disponibilidad permanente de intervencionismo coronario (1–3). En comparación con la fibrinólisis, la ICPP se asocia a una mejora de la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto, menor riesgo de reoclusión, una resolución más rápida y más completa de la elevación del segmento ST y una mejora de la reperfusión epicárdica y miocárdica (4). Considerados en conjunto, estos efectos favorables se traducen en una reducción del tamaño del infarto y una mejora de la supervivencia (5).

Aspectos sobre el procedimiento de la ICPP

- La arteria relacionada con el infarto se debe tratar sistemáticamente en la intervención inicial.
- El acceso radial debe ser la vía de acceso preferida, ya que se ha demostrado que reduce la incidencia de complicaciones agudas de sangrado y de la mortalidad en los pacientes con IAMCEST (6–9).
- El implante de stents es preferible a la angioplastia con balón, ya que mejora el flujo coronario (10) reduce el riesgo de re-oclusión, reinfarto y revascularizaciones repetidas (11).
- La ICPP debe realizarse con stents liberadores de fármacos (SLF) de nueva generación. Existían dudas sobre el aumento de riesgo de trombosis con estos dispositivo (12,13)

pero datos más recientes han demostrado su superioridad, comparados con stents liberadores de fármaco de primera generación (14) y con los convencionales (15–17)

2-EVALUACIÓN DE LA REPERFUSIÓN.

La ICPP tiene como objetivo restaurar la perfusión. Para evaluar este resultado se han empleado marcadores indirectos de reperfusión epicárdica como el flujo en arteria responsable del infarto según la clasificación TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) y marcadores indirectos de reperfusión miocárdica: grado de opacificación o myocardial blush grade (MBG) y resolución de la elevación del segmento ST del electrocardiograma (ECG) (18).

2.1-Flujo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI):

La valoración del flujo en la arteria coronaria epicárdica se sistematizó hace 30 años en los denominados grados de flujo TIMI (19). Son múltiples los estudios que han demostrado la correlación de este parámetro con los eventos posteriores: reinfarto (20), mortalidad (21–28), rotura de pared libre (29), desarrollo de aneurisma ventricular (30) o aparición de arritmias (31). Esta correlación con el pronóstico, que inicialmente se describió para el tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio (IAM), se ha extendido también a la terapia mediante ICP (32,33).

Tan sólida se ha demostrado esta relación que habitualmente se utiliza la obtención de flujo TIMI 3 como parámetro para evaluar la eficacia de distintos tratamientos (34,35). Esta clasificación permite establecer la superioridad del flujo TIMI 3 sobre el resto de situaciones, incluso sobre el grado TIMI 2: la mortalidad precoz encontrada en 2 metaanálisis (21,22) era significativamente inferior entre los pacientes

con flujo TIMI 3. Con el desarrollo de la terapia de repermeabilización mediante ICPP, el empleo de estos predictores ha seguido demostrando su validez (32), aunque algunos estudios señalan que la diferencia de mortalidad entre los grados TIMI 2 y 3 podría no ser tan marcada con el empleo de los avances terapéuticos actuales (36).

La evaluación visual del grado de flujo TIMI, sin embargo, está limitada por la variabilidad interobservador, el bajo poder estadístico, su carácter cualitativo y la posibilidad de presentar flujo anormal en otra arteria no responsable del infarto (37).

2.2-Corrected TIMI Frame Count (cTFC)

Debido a la dependencia del operador del sistema de graduación de flujo TIMI se ha desarrollado el cTFC (38) que mejora la reproducibilidad de los resultados. Es un método que cuantifica el grado de flujo TIMI mediante la medición del tiempo que tarda el contraste en rellenar la arteria epicárdica en toda su longitud. Se basa en el número de imágenes de cine (*frames*) que se requieren para que el contraste alcance una opacificación adecuada en los vasos distales. A diferencia del TIMI convencional, el cTFC es un parámetro cuantitativo en vez de cualitativo, es objetivo, más reproducible y se ha mostrado superior en la detección de los cambios del flujo coronario y en diferenciar flujo TIMI 2 y 3 (38,39). Este parámetro se ha correlacionado con la aparición de eventos graves, como la mortalidad precoz tras la fibrinólisis (36,40), así como con el pronóstico tras la ICPP (41).

No obstante, la implementación de este método en la práctica es más compleja que la valoración subjetiva del flujo, ya que consume más tiempo, limitación especialmente relevante en el contexto del paciente agudo. Además, se han descrito una serie de factores que pueden alterar de forma significativa los valores calculados,

como son la frecuencia cardiaca, el empleo de nitratos, la inyección de contraste en protodiástole o que la arteria afectada sea la descendente anterior (42) .

2.3- TIMI myocardial perfusion grade (TMPG)

Tradicionalmente se consideraba el éxito angiográfico de la terapia de reperfusión si se lograba adecuada perfusión epicárdica, definido como flujo TIMI 3. Sin embargo, un flujo TIMI 3 no siempre refleja una perfusión miocárdica adecuada. Por ello se han multiplicado los intentos de valorar el estado de la perfusión miocárdica. Cuando el medio de contraste es adecuadamente inyectado durante la angiografía, y la adquisición de las imágenes de cine es suficientemente prolongada, el llenado de la vasculatura miocárdica aparece como un tatuaje (blush). Esta apariencia se emplea en el laboratorio de hemodinámica para visualizar el llenado microvascular y como marcador de perfusión miocárdica. Se han descrito dos métodos para valorar el blush: el TMPG y el myocardial blush grade (MBG).

El TMPG propuesto por Gibson et al (23) consiste en un análisis dinámico que valora la intensidad del contraste miocárdico pero sobre todo su velocidad de aparición y desaparición.

Grados de perfusión miocárdica TIMI (TMPG)

- TMPG 0: Ausencia o mínima opacificación (“tatuaje”) del miocardio en la zona de distribución de la arteria causante.
- TMPG 1: Opacificación persistente del miocardio; el contraste entra en la microvasculatura, pero no pasa normalmente a la fase venosa: se detecta «tinción persistente» al inicio de la siguiente inyección (≥ 30 s).

- TMPG 2: Opacificación y lavado retrasados: la tinción miocárdica es evidente al final de la inyección (3 latidos de lavado).

- TMPG 3: Opacificación normal: entrada y salida del contraste de la microvasculatura con velocidad normal (desaparición total o notable de la tinción tras 3 latidos de lavado).

Se ha correlacionado el grado de TMPG con el porcentaje de miocardio salvado respecto al área en riesgo (43), con arritmias ventriculares (44) y con la mortalidad (23,36,45). En un estudio realizado en 762 pacientes sometidos a fibrinólisis (23) se objetivó la menor mortalidad en pacientes con TMPG 3 (2.0%), intermedia en TMPG 2 (4.4%), y la mayor en TMPG 0 y 1 (6.0%). Incluso en pacientes con TIMI 3 en la arteria epicárdica, el TMPG permite estratificar mejor la mortalidad a los 30 días (0.73% para TMPG 3; 2.9% para TMPG 2; 5.0% para TMPG 0 ó 1).

2.4-Myocardial Blush Grade (MBG):

El concepto de blush miocárdico se puede traducir como rubor, tinción o tatuaje miocárdico: la penetración del contraste en los capilares ofrece una imagen angiográfica de «vidrio deslustrado» del territorio miocárdico irrigado (42). El MBG es un sistema densitométrico de valoración de la tinción miocárdica que analiza la intensidad del contraste regional en comparación con el del territorio contralateral o ipsilateral no afectado, propuesto por Van't Hof et al (46).

Grados de blush miocárdico (MBG)

- Grado 0: Ausencia de opacificación miocárdica (blush) o tinción persistente, indicativa de salida del contraste al espacio extravascular.

- Grado 1: Opacificación miocárdica mínima.

- Grado 2: Opacificación miocárdica moderada, de menor intensidad que en área de referencia suplida por arteria no causante (ipsilateral o contralateral).
- Grado 3: Opacificación miocárdica «normal», similar a la de área de referencia.

De modo similar al TMPG, el blush se ha correlacionado con la mortalidad en múltiples estudios (46–53) incluso considerando solamente a los pacientes con flujo TIMI 3 (figura 1). El MBG tiene valor pronóstico adicional: en el estudio de Kampinga et al (51) el 18 % de los pacientes tenían disminución del blush miocárdico pese a flujo TIMI 3 tras la ICPP. En esos pacientes con MBG 0 ó 1, la mortalidad al año fue del 17 % y 10 %, comparado con mortalidad del 6 % y 4 % en los pacientes en los que se lograba MBG 2 ó 3 respectivamente ($p < 0.001$).

El MBG también está relacionado con el tamaño del infarto (47), con la mortalidad en los pacientes en shock (54) y con la relación de la mortalidad con el tiempo de evolución del IAM (55). Por otra parte, también se ha demostrado la correlación del MBG con otros parámetros independientemente relacionados con el pronóstico tras el infarto, como el análisis de la reserva coronaria con guía doppler(56), la perfusión por ecocardiografía de contraste miocárdica (57,58), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (59,60), la resolución de la elevación del segmento ST (48,56,60) y la obstrucción microvascular medida por resonancia magnética (37,61).

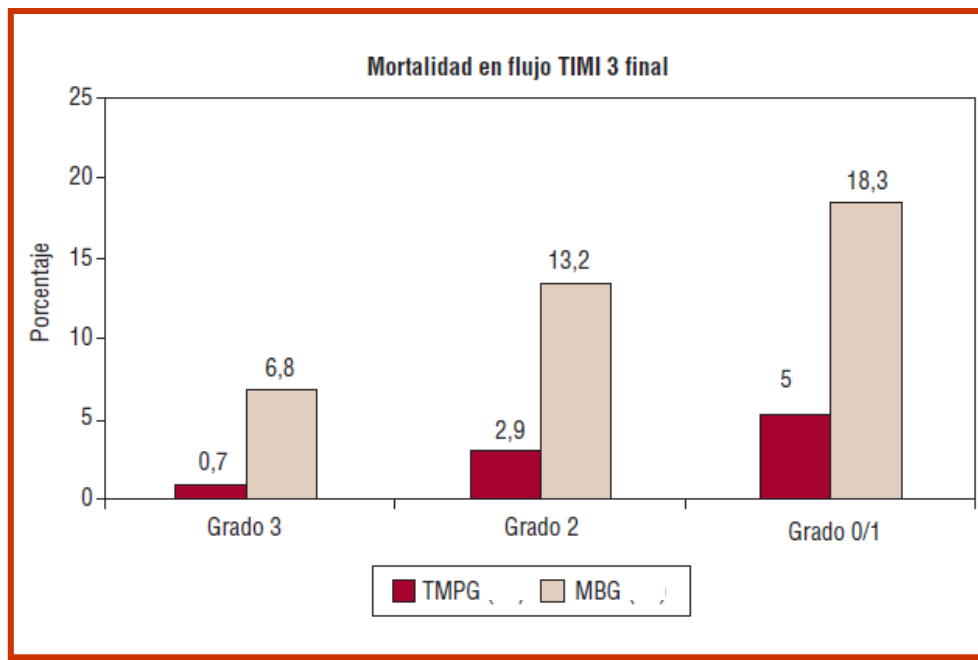


Figura 1. Pérez de Prado et al (42). Mortalidad en función del grado de opacificación miocárdica en pacientes con flujo TIMI 3. La columna roja aporta datos de Gibson et al con mortalidad al mes (23), y la gris mortalidad al año según el trabajo de Stone et al(50).

La variabilidad en la medición del MBG entre diferentes operadores y laboratorios es mayor que en el caso del flujo TIMI 3 (62,63), por lo que se han desarrollado métodos cuantitativos realizados por programas informáticos en laboratorios centrales (64–67) con implicaciones pronósticas (68). La ventaja del MBG, no obstante, es la sencillez de realización sin la necesidad de otros profesionales o procedimientos, así como la posibilidad de valoración de la perfusión miocárdica inmediatamente tras la ICPP.

Lo fundamental es realizar una adecuada técnica de filmación de imágenes, intentar evaluar las imágenes sin conocer las características clínicas de los pacientes, así como realizar la medida del blush en centros especializados. Al igual que en el trabajo de Kampinga et al (51) es importante diferenciar MBG 0 y 1, de 2 y 3 dadas las implicaciones pronósticas.

En un estudio que compara el TMPG y el MBG en 62 pacientes en los que se realizaba ICPP (69), se objetivó que el TMPG presenta mejor correlación con el tamaño del infarto medido por nivel enzimático, FEVI y resolución del segmento ST en el ECG. Sin embargo, el MBG tiene ventajas respecto al TMPG: la categoría de flujo MBG 2 confiere un pronóstico intermedio entre MBG 0/1 y MBG 3, mientras que el TMPG 3 es una categoría muy poco frecuente.

El análisis del MBG es método preferido para evaluar la perfusión miocárdica en la ICPP debido a lo sencillo de su realización, excelente disponibilidad, bajo coste y rapidez de diagnóstico de disfunción microvascular en el momento de la realización del cateterismo (70).

En la práctica clínica habitual, no se realiza la evaluación rutinaria del MBG, posiblemente debido a la subjetividad del operador y a la necesidad de grabación de estudios con las características específicas referidas. Sin embargo, debido a las implicaciones pronósticas del MBG, se ha recomendado evaluar el MBG además del flujo TIMI en los pacientes con IAMCEST sometidos a ICPP (51).

2.5- Resolución de la elevación del segmento ST (REST)

Uno de los métodos más sencillos y reproducibles para valorar el estado de la perfusión miocárdica tras la terapia de reperfusión en el IAMCEST se basa en el análisis de la resolución de la elevación del segmento ST del ECG. Muchos pacientes que presentan TIMI 3 tras la ICPP muestran elevación persistente del ST, sugestivo de mala perfusión miocárdica. Ha sido tradicionalmente empleado como criterio de reperfusión en la era de la fibrinólisis, y actualmente se emplea también en el contexto de la ICPP, aunque en este contexto no existe consenso de en cuántas derivaciones medir, el

momento óptimo de analizar el ECG y qué porcentaje de resolución de la elevación del ST se debe considerar como reperfusión exitosa (71).

Algunos autores evalúan la diferencia de elevación del ST antes y después de la ICPP sólo en la derivación con mayor elevación de ST, pero en la mayoría de los trabajos se emplea el algoritmo de Van't Hof et al (71) en el que se suma la elevación del ST de las derivaciones que exploran el territorio electrocardiográfico del infarto. La medida se realiza de modo manual sobre un ECG de 12 derivaciones, a unos 20 ms del final del complejo QRS. Se ha definido REST a la disminución mayor del 70 % de la suma inicial de la elevación del segmento ST del ECG en unos estudios (37,53,65,71,72) y mayor del 50 % en otros (49,55,60,73–75).

También existe variabilidad sobre el momento adecuado para realizar la medición: en varios trabajos se emplea el porcentaje de reducción en un ECG realizado justo al finalizar la angioplastia (74,76), en otros trabajos se mide a los 60-90 minutos (49,65,71), y en otros a las 3 horas (37,53,55) .

La ausencia de REST completa se ha relacionado con mortalidad (53,71,74,76) , así como con disminución de la FEVI (60), isquemia recurrente (53), reinfarto (53) y necesidad de nueva revascularización (49). En el trabajo de Van't Hof et al (71) (figura 2) en el que se estudiaron 399 pacientes con flujo TIMI 3 tras la ICPP, se observó que la REST se relacionaba con el tamaño del infarto, recuperación de la FEVI y mortalidad.

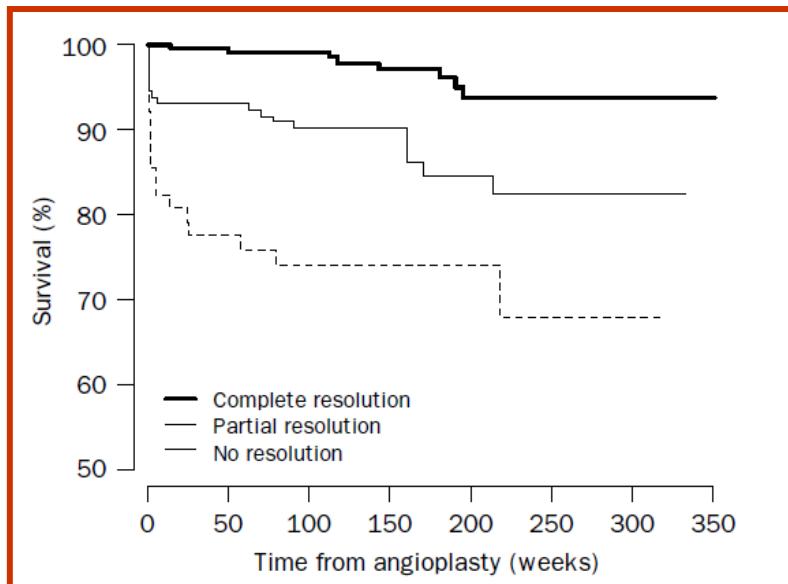


Figura 2. Van't Hof et al (71). Evolución de la supervivencia en función de la resolución del ST.

En trabajos que realizan ecocardiograma de contraste para valorar la perfusión miocárdica (60,73), la REST precoz muestra alta especificidad (90%), pero baja sensibilidad (74 %).

La correlación entre el análisis de la resolución del segmento ST y la opacificación miocárdica es controvertida pues, aunque ambos se han relacionado con los eventos clínicos, no siempre aparecen de forma concordante en cada paciente. En el trabajo de Brener et al (49), el 70 % de los pacientes coinciden en datos de adecuada perfusión miocárdica por MBG y REST, y en un 60 % en los estudios de Sorajja et al (53) y Poli et al (60). Lo que pudiera interpretarse como una limitación tiende a valorarse como otro de los fenómenos de disociación, nada infrecuentes en cardiología, que aporta datos complementarios: la recuperación de la integridad eléctrica de la membrana del miocito que demuestra el ECG no siempre se asocia con la recuperación de función del endotelio microvascular, y viceversa. El MBG hace referencia a la integridad de la microcirculación, la permeabilidad y estabilidad del lecho arteriolar y capilar dependiente del área

infartada. Un MBG adecuado no tiene por qué reflejar a estabilidad de los miocitos de ese territorio. Y al contrario, una REST completa puede coexistir en presencia de compromiso de la microcirculación por edema, embolización de placa o material trombótico (18,49,53). De hecho, los 2 métodos son complementarios, y el grupo de mejor pronóstico tras un infarto es el de los pacientes con ambos marcadores positivos (53,59). Los pacientes sin REST completa pese a MBG 2 ó 3 podrían presentar mayor isquemia residual y disfunción ventricular que aquellos con REST completa (60).

Pese a los avances técnicos y disponibilidad en la actualidad de otras herramientas, la REST se sigue empleando para evaluar la eficacia sobre la perfusión miocárdica de estrategias de tratamiento en el IAMCEST, como la trombectomía (77,78), y aparece como objetivo primario en ensayos clínicos de fármacos como es el caso del ticagrelor en el estudio ATLANTIC (75).

2.6-Otros métodos de valoración de la perfusión miocárdica:

En el análisis de la perfusión miocárdica se han empleado otras técnicas, aunque de modo menos rutinario en la práctica habitual. Entre las angiográficas destacan métodos cuantitativos, como los basados en sustracción digital (79), otros derivados de cTFC, o el Coronary Clearance Frame Count (42). Este último se ha definido como «el reverso del cTFC», cuenta la diferencia de imágenes entre el momento en el que el contraste desaparece del *ostium* arterial y en el que comienza a desaparecer de la bifurcación distal; y ha mostrado buena correlación con los grados TMPG (80).

Finalmente, también se ha empleado la ecocardiografía con contraste, la tomografía con emisión de positrones o la resonancia magnética, pero su empleo se ve

limitado por no ser técnicas disponibles, económicas y rápidas de realización e interpretación.

Daño microvascular. Fenómeno “no reflow”.

Existe una proporción de pacientes que pese a obtener reperfusión de la arteria epicárdica no logran perfusión miocárdica adecuada, condición conocida como “*no reflow*”, consecuencia de la disfunción y obstrucción microvascular (81,82). La definición que mejor lo explica sería la adaptada de Kloner et al (83), que describe el *no reflow* como la “incapacidad de lograr perfusión miocárdica adecuada tras la oclusión transitoria de una arteria coronaria epicárdica en ausencia de persistencia de obstrucción mecánica, lo que implica que continúe la isquemia miocárdica”.

Su persistencia se asocia con complicaciones postinfarto y peor pronóstico, como aumento de arritmias ventriculares, insuficiencia cardiaca, remodelado ventricular, reingresos y mortalidad (36,45,47,48,50,57,60,76,84–90).

Mecanismo del no reflow (figura 3)

Es un proceso multifactorial, y aún no se conocen todos los mecanismos responsables. Clásicamente se ha explicado el *no reflow* en humanos por la combinación de cuatro componentes patogénicos (81,94,95): embolización distal de material aterotrombótico, daño isquémico, daño por reperfusión y susceptibilidad individual al daño microvascular, a los que recientemente se ha añadido la existencia de disfunción microvascular previa (96). La contribución individual de cada componente varía en cada paciente.

Existen además características de la lesión que influyen en el riesgo de *no reflow*, como la composición de la placa y la carga de trombo detectada (97,98).

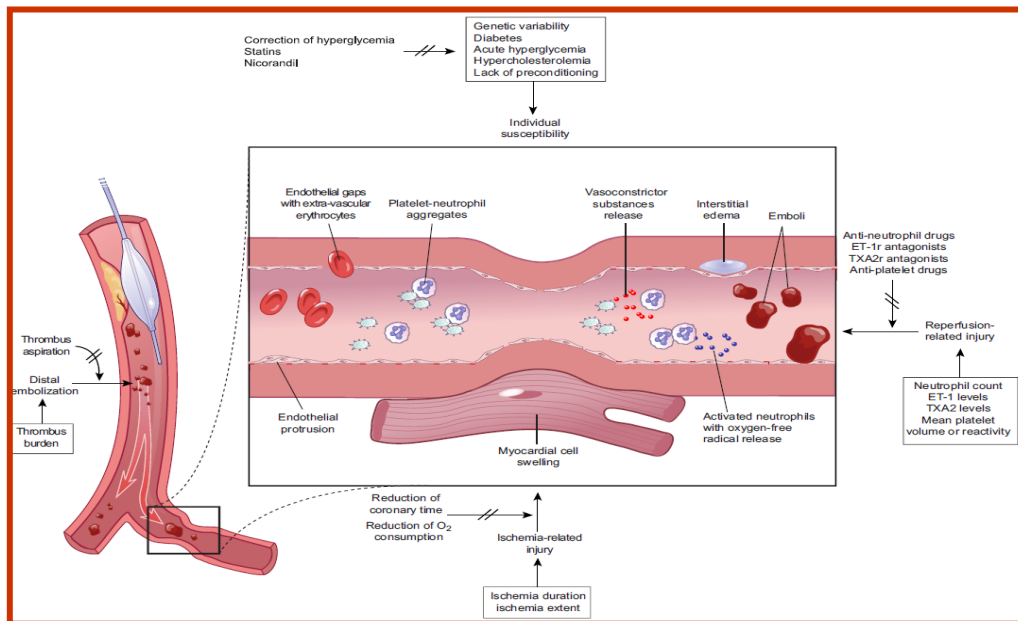


Figura 3: Mecanismos implicados en la pathogenesis del *no reflow*. Niccoli (81). Ilustración de Rob Flewell. ET:Endotelina, TxA2: tromboxano A2

Diagnóstico del *no reflow*

Durante la realización de la ICPP se sospecha su existencia al no obtener flujo TIMI 3, tras haber descartado otras causas de perfusión epicárdica no adecuada como la disección o espasmo coronario. Se obtiene flujo TIMI <3 entre un 5-10 % de las ICPP (81). No obstante, dado que incluso con flujo epicárdico adecuado la perfusión tisular puede estar comprometida, se han desarrollado otros métodos ya descritos en este documento como el cTFC, el MBG, la tomografía por emisión de positrones, la ecocardiografía con contraste miocárdico, la resonancia cardíaca, las medidas mediante doppler intracoronario, la ecografía intravascular y el ECG de 12 derivaciones.

El “gold standard” para la evaluación de la función microvascular es la medida directa del flujo coronario mediante una guía con capacidad de medición del índice de resistencia microvascular. Sin embargo, tiene importantes limitaciones dado que prolonga el tiempo del procedimiento, requiere equipamiento especial y administración de fármacos. La valoración del flujo TIMI, MBG y REST son los métodos de mayor disponibilidad, bajo coste, sencillez y rapidez de realización. Las técnicas de imagen no invasivas como la ecocardiografía con contraste y la resonancia cardiaca aportan una valoración más directa de la perfusión miocárdica, pero son técnicas menos aplicables en la fase aguda.

Valorados en conjunto, la práctica común es definir el *no reflow* con métodos angiográficos (presencia de flujo TIMI <3, o flujo TIMI 3 pero con MBG o TMPG <2(96) o REST < 70% a los 60-90 min (3).

Pronóstico del *no reflow*

La incapacidad de lograr la perfusión miocárdica adecuada pese lograr la desobstrucción mecánica se asocia a peor pronóstico. Sirva como resumen este trabajo (figura 4) de Nicoli et al (96) en que analizan la supervivencia de los pacientes que presentan daño microvascular, evaluado por diferentes métodos diagnósticos. Los pacientes del grupo de daño microvascular, evaluado mediante flujo TIMI, resolución de elevación del segmento ST, ecocardiograma de contraste y resonancia magnética, presentan una mayor tasa de efectos adversos; comparado con aquellos sin daño sin obstrucción microvascular.

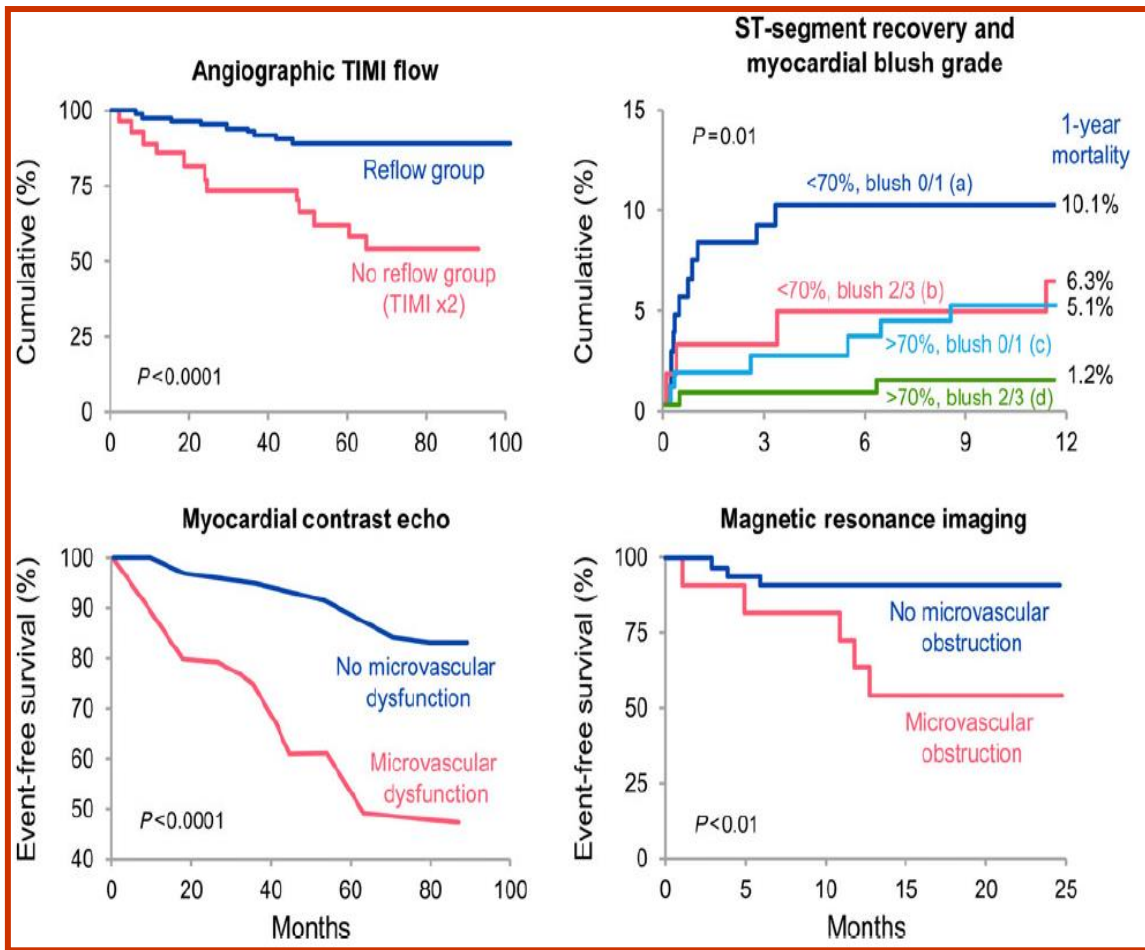


Figura 4: Importancia pronóstica del *no reflow*. Niccoli et al. (96)

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction flow.

3. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA REPERFUSIÓN EN EL IAMCEST

Existen predictores de la falta de reperfusión que originan diferentes dianas terapéuticas, y se pueden resumir en la siguiente tabla (tabla 1).

Mecanismo	Predicor	Opciones de tratamiento
Embolizacion distal	-Carga trombótica	-Aspiración de trombo -Stent directo -Dispositivos de protección distal
Isquemia	-Tiempo de isquemia -Extensión de isquemia	-Reducir tiempo a ICPP -Reducir consumo de oxígeno -Hipotermia
Daño por reperfusión	-Neutrófilos -Niveles de ET-1 -Niveles de TxA2 -Reactividad plaquetaria -Función mitocondrial	-Fármacos antineutrófilos (Pexelizumab, FX06, betabloqueantes -Antagonistas de ET-1, péptidos natriuréticos -Antagonistas de TxA2 -Fármacos antiplaquetarios -Inhibidores de la proteín-kinasa C-δ, TRO 40303, ciclosporina -Efecto sobre varios componentes: Adenosina, Nicorandil, Nitroprusiato, antagonistas canales de calcio. -Otros: nitroglicerina, acondicionamiento, moduladores de glucosa, óxido nítrico, nitrito de sodio, hiperoxigenación, acondicionamiento
Susceptibilidad individual	-Diabetes e hiperglucemia -Hipercolesterolemia -Acondicionamiento	-Corrección de hiperglucemia -Estatinas -Nicorandil

Tabla 1. Predictores y estrategias para mejorar la reperfusión. Adaptado de Niccoli et al (81)
ET: Endotelina, ICPP: Angioplastia primaria, TxA2: tromboxano.

MINIMIZACIÓN LA EMBOLIZACIÓN DISTAL:

Estudios realizados sobre autopsias (100) y sobre material obtenido de los dispositivos de protección distal (101–103), sugieren que la angiografía infraestima la

extensión real de la embolización distal (104). Las estrategias principales evaluadas para disminuirla son el stent directo, la trombectomía, y los dispositivos de protección distal.

- **Stent directo:**

El implante directo del stent evita la fragmentación del trombo que ocurre con el inflado previo de balón, reduce el riesgo de embolización al vaso distal y mejora la perfusión miocárdica (105). En el trabajo de Loubyere (72) se demuestra que el implante directo de stent reduce el flujo lento (2,9% vs. 12,5 % $p < 0.01$) y favorece la resolución del ST (20.1 % vs. 38 % $p < 0.01$) y por tanto la perfusión miocárdica. En un estudio posterior, en el que se evaluaban 1500 pacientes de modo consecutivo, el stent directo aparece como predictor independiente de supervivencia a los 30 días y al año (106). En un metaanálisis posterior (107), el stent directo logra mejoría en parámetros de reperfusión medido por REST y de la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, un trabajo muy reciente (108) ha puesto en entredicho estos hallazgos previos pues no encuentra diferencias significativas en perfusión miocárdica o eventos clínicos. El implante de stent directo sí tendría ventajas en cuanto al empleo de contraste, radiación, disminución de tiempo y costes durante la ICPP.

- **Trombectomía:**

Sianos et al (109) demostraron peores resultados angiográficos y clínicos, incluyendo mayor mortalidad, en pacientes con trombo de gran tamaño. Por ello se han desarrollado técnicas de trombectomía, consideradas en conjunto como un procedimiento técnico simple y rápido que podría reducir la carga trombótica de la

lesión coronaria, evitar la embolización distal, facilitar la visualización y el tratamiento de la arteria enferma, y con todo ello mejorar el flujo sanguíneo durante la ICPP.

Los dos tipos principales de trombectomía son la aspiración manual y la trombectomía mecánica realítica. Los sistemas manuales son los más empleados por ser los menos costosos, de mayor sencillez de uso y con mayor evidencia científica disponible (165).

Varios estudios de moderado tamaño y metaanálisis han evaluado el efecto de la trombectomía sobre la embolización distal, perfusión epicárdica y miocárdica, así como mortalidad y nuevos eventos cardiovasculares, sin resultados consistentes sobre todo en términos de mortalidad. Algunos mostraron beneficio (77,110–117), mientras que otros no mostraron una reducción significativa en la mortalidad (118–121) pese a obtener mejoría en parámetros angiográficos y en REST, y en otros se duda de la seguridad de esta técnica ya que podría incrementar la tasa de ictus (119).

Entre los grandes ensayos el primero fue el TAPAS (78), en el que se aleatorizaron 1071 pacientes a trombectomía con catéter Export (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), versus ICPP sin trombectomía. Se objetivó una mejoría estadísticamente significativa del grado de blush miocárdico (MBG 0 ó 1 en el 17 % de los pacientes del grupo de trombectomía versus 26 % en grupo control, $p < 0.001$), con casi un 50 % de reducción en la mortalidad a un año (3.6% versus 6.7%, $p = 0.020$). A partir de este estudio, y de algunos trabajos que extraían conclusiones similares, las guías de práctica clínica, otorgaron una recomendación tipo IIa a la trombectomía manual durante la ICPP.

Posteriormente, tres ensayos multicéntricos (INFUSE AMI (122), TASTE (123) y TOTAL (124) han generado una reevaluación de esta recomendación al no encontrar un

beneficio clínico significativo de la trombectomía. El TASTE (123) aleatorizó 7244 pacientes sin objetivar diferencias en el objetivo primario de mortalidad por cualquier causa los 30 días (ocurrió en el 2,8% de los pacientes del grupo asignado a trombectomía y en el 3,0% del grupo asignado a ICPP aislada, HR = 0,94; IC95%, 0,72-1,22; p = 0,63). Sin embargo, existía tendencia en disminución en rehospitalización por IAM (0.5% versus 0.9%, p=0.09) y trombosis de stent (0.2% versus 0.5%, p=0.06) en el grupo sobre el que se realizó trombectomía. En el estudio TOTAL (n = 10.732), además, surgió un problema de seguridad debido a un aumento del riesgo de ictus, aunque en un número muy escaso de pacientes y sin correlación temporal con la trombectomía. En el subgrupo de pacientes con mayor carga trombotica la aspiración del trombo se asoció con menos muertes por causas cardiovasculares (2,5% frente a 3,1%).

Tras la publicación del TOTAL se han realizado metaanálisis (125,126) que incluyen estudios aleatorizados de pequeño tamaño pero también los tres grandes ensayos clínicos en trombectomía (TAPAS, TASTE, TOTAL). La conclusión de los autores es la ausencia de evidencia científica de un beneficio clínico en la aplicación de la trombectomía en los pacientes con IAMCEST.

En base a los resultados del TASTE y TOTAL las guías de práctica clínica no recomiendan la aspiración sistemática del trombo, pero se puede considerar para los casos de carga trombotica residual alta después de la apertura de la arteria con una guía o un balón (3), para facilitar el procedimiento de revascularización, evitar el fenómeno de *no reflow* y mejorar la perfusión miocárdica.

- **Dispositivos de protección de embolización distal**

Para evitar la embolización se han empleado también dispositivos de protección del vaso distal, sin que hayan logrado demostrar beneficio en pacientes con IAMCEST (77, 145, 155, 186)

MINIMIZACIÓN DEL DAÑO RELACIONADO CON LA ISQUEMIA:

- **Disminución del tiempo dolor-balón:**

Acortar el tiempo puerta-balón se ha asociado con disminución del daño miocárdico y de la mortalidad (127,128) (figura 5). Las estrategias logísticas para disminuir el tiempo desde el inicio del dolor hasta el inflado del balón son fundamentales para disminuir el tiempo de isquemia, e incluyen actuaciones de información a la población, gestión de los Servicios de Emergencias y traslados, así como organización hospitalaria de la cardiología intervencionista (129–131).

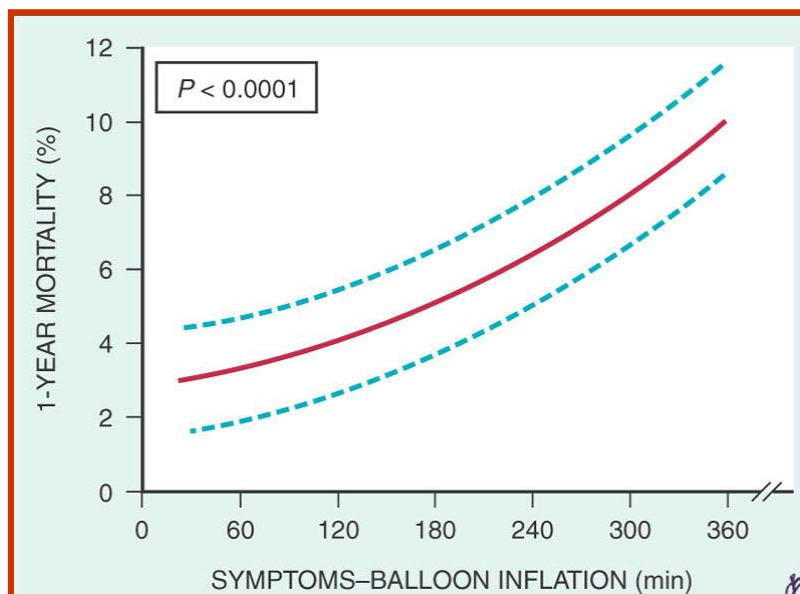


Figura 5. Relación entre el tiempo dolor-balón y la mortalidad a un año. (127).

- **Disminución del consumo de oxígeno miocárdico.**

El efecto deletéreo de la isquemia prolongada podría ser disminuido por fármacos que modulen el consumo de oxígeno, como son los betabloqueantes y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha demostrado una disminución del fenómeno de no-reflow, del tamaño del infarto y mayor FEVI en modelos animales con la administración de metoprolol (132,133) carvedilol (134), nebivolol (135), fosinopril o valsartan_(136)

- **Hipotermia:**

La hipotermia terapéutica administrada en la fase precoz del IAM ha demostrado reducir la progresión del daño por isquemia y reducir el tamaño del infarto en modelos animales (128–131). Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica es un reto debido a la dificultad para lograr de un modo seguro bajas temperaturas rápidamente antes de la reperfusión.

En el ensayo CHILL-MI se aleatorizaron 120 pacientes con IAMCEST a tratamiento habitual versus un protocolo de enfriamiento rápido (141). La hipotermia no logró disminuir el tamaño del infarto pese a lograr temperatura <35 °C en más del 75 % de los pacientes en el momento de la reperfusión. Estudios y metaanálisis posteriores, sin embargo, han mostrado beneficio de la hipotermia terapéutica, obtenida de modo rápido y precoz en el IAMCEST, en la disminución del tamaño del infarto y episodios de insuficiencia cardiaca (142). Para poder trasladar estos resultados a la práctica clínica, son necesarios nuevos dispositivos de enfriamiento rápido, cuya seguridad ha sido evaluada de modo reciente en el estudio COOL AMI EU Pilot Trial (NCT02509832) (143). Actualmente los esfuerzos están centrados en estudiar si existe reducción del tamaño

del infarto con dicho dispositivo, y en el desarrollo de técnicas que permitan disminuir la temperatura en 20 minutos y de modo no invasivo, para poder ser aplicadas durante el traslado en ambulancia (144).

MINIMIZACIÓN DEL DAÑO POR REPERFUSIÓN:

- **Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:**

Una serie de trabajos muestran un posible efecto en la reperfusión, aunque con resultados discordantes (52) dependiendo del riesgo del paciente y del resto de terapias administradas.

En los trabajos previos no siempre se administraba clopidogrel de modo rutinario, y se sugería la ausencia de beneficio de abciximab en pacientes tratados con dosis altas de carga de clopidogrel (145). Un metaanálisis posterior concluía que el beneficio de la administración de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa sería eficaz en un subgrupo de pacientes de mayor perfil de riesgo y que son tratados de modo precoz tras el inicio de los síntomas (146).

De modo global, con los tratamientos antitrombóticos actuales y la mejoría en la técnica de la ICPP, no se ha demostrado claro beneficio significativo con la administración rutinaria prehospitalaria de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (147) o durante la realización de ICPP (148).

Por todo ello las guías actuales de práctica clínica no recomiendan el empleo de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa de modo sistemático en los pacientes con IAMCEST (3). Su uso quedaría relegado como tratamiento de rescate si hay evidencia de falta de restauración del flujo miocárdico (*no reflow o flujo lento*), complicaciones tromboticas

o evidencia angiográfica de trombos de gran tamaño (1–3), aunque esta estrategia no se ha probado en ningún estudio aleatorizado.

- **Metoprolol**

A raíz de los estudios realizados en animales en los que la administración precoz de metoprolol disminuía el tamaño del infarto (132,133), se llevó a cabo el ensayo METOCARD-CNIC (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction) (149), en el que 270 pacientes con IAMCEST anterior que iban a ser sometidos a angioplastia primaria se aleatorizaron a administración de 15 mg de metoprolol intravenoso previo a la reperfusión. Se objetivó menor tamaño del infarto medido por resonancia magnética en el grupo que recibió metoprolol (25,6 vs. 32,0 g; $p = 0,012$). El efecto fue más pronunciado en el grupo de pacientes reclutados durante el traslado en ambulancia hasta el centro de realización de ICP (150). En el seguimiento a largo plazo (151) se objetivó mayor FEVI a los 6 meses en el grupo de metoprolol ($48.7 \pm 9.9\%$ vs. $45.0 \pm 11.7\%$ en grupo control, $p = 0.025$), así como menor número de pacientes con FEVI severamente deprimida (11% vs. 27% en grupo control, $p = 0.006$). Con una mediana de seguimiento de dos años el objetivo compuesto de mortalidad, ingreso por insuficiencia cardiaca, reinfarto y arritmias malignas ocurrió en un 10.8 % de los casos del grupo metoprolol vs 18.3% en el grupo control, $p = 0.065$. Se logró significación estadística en los ingresos por insuficiencia cardiaca ($p = 0.046$).

En un estudio posterior (EARLY-BAMI) (152) se amplió el trabajo a IAM de otra localización. La administración precoz de metoprolol intravenoso no mostró beneficio en la reducción del tamaño del infarto medido por resonancia magnética ni por los

títulos de biomarcadores cardíacos en sangre, aunque se asoció con una reducción limítrofe de las arritmias ventriculares (el 3,6 frente al 6,9%; $p = 0,050$).

Con los datos disponibles, las guías de práctica clínica indican que la administración precoz de betabloqueantes intravenosa en el momento de la presentación del IAMCEST se puede considerar para pacientes hemodinámicamente estables que van a someterse a ICPP, con grado de recomendación IIa, nivel de evidencia A (3).

- **Adenosina**

La adenosina actuaría sobre la relajación de las células musculares de la circulación coronaria y además tiene efectos antiplaquetarios. Dados los potenciales beneficios en la microcirculación ha sido estudiada en la fase aguda del infarto. Los trabajos aleatorizados AMISTAD I (153) y II (154) mostraron una mayor disminución del tamaño del infarto y REST en el grupo de administración de adenosina, con mejoría en los eventos clínicos a 6 meses en el subgrupo de pacientes en los que el tratamiento se realizaba de modo precoz (155,156). En el ensayo clínico REOPENAMI publicado por Niccoli et al en 2013 (157), la adenosina intracoronaria administrada a altas dosis, tras tromboaspiración, mejora la REST y el tamaño del IAM, lo que se traduce en menor número de eventos cardiovasculares y mejoría en el remodelado ventricular al año de seguimiento (158).

Aunque los trabajos incluidos en distintos metaanálisis posteriores varían, parece existir beneficio en la administración de adenosina intravenosa o intracoronaria en el tratamiento del no-relow, y actualmente se considera uno de los estándares en su tratamiento (159).

- **Nicorandil**

En modelos animales y en estudios de pequeño tamaño en humanos ha mostrado disminución del tamaño del infarto y de arritmias ventriculares, así como de parámetros angiográficos y clínicos (160–163) al modular la activación de neutrófilos, disminuir la génesis de radicales libres y bloquear el M-PTP (164,165). Sin embargo en trabajos de mayor tamaño no se logró objetivar reducción del tamaño del infarto (166,167), por lo que su empleo no está establecido.

- **Nitroprusiato**

Se han realizado metaanálisis que confirman el beneficio del nitroprusiato en el tratamiento del *no reflow* durante la ICPP (168,169) aunque estos resultados hay que tomarlos con cautela dado el escaso número de pacientes analizados. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) (170) en el que la administración de nitroprusiato de modo rutinario en la ICPP no logró demostrar disminución del tamaño del infarto o del daño microvascular medido por resonancia cardiaca.

- **Bloqueadores de los canales del calcio**

Son varios los mecanismos por los que podrían disminuir el daño microvascular. Los no dihidropiridínicos, al disminuir la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, atenuarían la isquemia. Así mismo disminuyen el espasmo microvascular, inhiben la agregación plaquetaria y la formación de trombos en el árbol microvascular, además de

tener efecto directo sobre el flujo de calcio intracelular por lo que protegería a los miocitos del daño por reperfusión (171).

En estudios aleatorizados de pequeño tamaño (172,173) la administración sistemática de verapamil intracoronaria se asoció a mejor perfusión miocárdica y FEVI comparado con el grupo control. En otros trabajos el verapamil demostró beneficio en revertir el *no reflow* (174–177), objetivándose mejoría estadísticamente significativa en el grado de flujo TIMI al finalizar el procedimiento. Un metaanálisis posterior confirmó la eficacia en el tratamiento del *no reflow* (178).

No obstante, los datos publicados son insuficientes, provenientes de estudios pequeños, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas en la actualidad acerca del beneficio de los bloqueadores de los calcioantagonistas en parámetros clínicos.

- **Inducción de acondicionamiento isquémico:**

En 1986 Murry et al (179) describieron en un modelo canino que ciclos breves de isquemia y reperfusión realizados antes de una oclusión coronaria prolongada, reducían drásticamente el tamaño del infarto, independientemente del tiempo de isquemia. Años después se relacionó el beneficio del preacondicionamiento con la disminución del daño por reperfusión (180), actuando sobre el M-PTP y una cascada de protein-quinasas. Comenzaron a realizarse protocolos en humanos pero en un ámbito controlado como era la cirugía cardíaca planeada (181).

Posteriormente, Zhao et al describieron el “postcondicionamiento” (182). En modelos caninos objetivaron que episodios breves de isquemia y reperfusión realizados justo en el momento de la reperfusión prolongando la isquemia, reducía en un 30-40 %

el tamaño del infarto. Este experimento demostró que el daño por reperfusión era una realidad, que es relevante, y que es posible atenuarlo en pacientes con IAMCEST. Los primeros en comprobarlo fueron Staat et al (183), que demostraron que el inflado del balón a baja presión, en ciclos de 1 minuto reducía el tamaño del infarto. En un trabajo posterior se objetivó que el “postcondicionamiento” en pacientes con IAMCEST lograba además mejoría de la FEVI que se mantenía al año de seguimiento (184).

Sin embargo, no todos los estudios tuvieron resultados positivos (185), incluidos los dos estudios aleatorizados de mayor tamaño realizados hasta la fecha, que tuvieron resultado neutro (186,187). El último de ellos ha sido el DANAMI-3 (Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction-3) (187), estudio multicéntrico, que aleatoriza pacientes con IAMCEST a ICPP convencional versus postcondicionamiento isquémico mediante inflados repetidos de balón durante 30 segundos inmediatamente después de la apertura de la arteria. Tras dos años de seguimiento no hubo diferencias en cuanto a mortalidad o insuficiencia cardíaca entre los dos grupos.

Sería necesario dilucidar qué pacientes se beneficiarían del postcondicionamiento, ya que éste se ve influenciado por factores como la edad, diabetes mellitus, el tiempo de evolución del infarto y por otros tratamientos concomitantes como antitrombóticos o estatinas (188).

Otro modo de acondicionamiento miocárdico descrito en humanos es el “condicionamiento isquémico remoto” (AIR), en el que los ciclos de isquemia se realizan en un órgano alejado del corazón (189). Se han realizado estudios sobre los mecanismos patogénicos del AIR, y se objetiva la participación de la adenosina, bradiquinina, kinasas intracelulares y las mitocondrias (190). Los inflados de un manguito de tensión arterial

sobre un brazo, durante 4-5 minutos, previos a la realización de la ICPP, protegerían de la disfunción endotelial mediante la disminución del daño miocárdico por reperfusión.

Comparado con la ICPP sin AIR, estudios iniciales demostraron un aumento del miocardio salvado, menor tamaño del infarto y menor número de eventos clínicos a largo plazo (191–195). Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico (CONDI-2) en el que el AIR no muestra mejoría en eventos clínicos en pacientes sometidos a ICPP (196).

- **Moduladores de glucosa:**

La infusión de glucosa/insulina/potasio ha sido evaluada en varios trabajos. En el ensayo IMMEDIATE (197) se estudió la administración de dicha infusión en el entorno extrahospitalario a pacientes con sospecha de IAM. Aunque en global no se demostró frenar la progresión del infarto, en el subgrupo de pacientes con IAMCEST se objetivó disminución de eventos en el seguimiento. Pero dado el escaso número de pacientes estos resultados requerirían ser evaluados en trabajos con mayor tamaño muestral.

Otros estudios han aleatorizado pacientes con IAMCEST a recibir exenatida intravenosa o placebo, objetivando mayor miocardio salvado en el grupo de exenatida sobre todo en aquellos pacientes con escaso tiempo de isquemia (198–200). El pequeño tamaño muestral de estos trabajos hace que estos resultados haya que interpretarlos con cautela.

Recientemente se ha estudiado también el efecto de otro análogo del glucagón, la liraglutida, con resultados prometedores en la mejoría del *no reflow* y de la FEVI (201,202).

- **Óxido nítrico:**

Los estudios que evalúan la administración intravenosa o intracoronaria del óxido nítrico tanto en el ámbito experimental como en humanos tienen resultados muy dispares (203). La inhalación de óxido nítrico fue segura, pero no se asoció a reducción del tamaño del infarto de modo global.

- **Nitrito de sodio:**

El efecto de la infusión intravenosa de nitrito de sodio sobre el tamaño del infarto fue evaluada en el ensayo NIAMI (Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial) (204) sin objetivar diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo control. La administración intracoronaria tampoco demostró reducción de tamaño de infarto de modo global (205).

- **Péptidos mitocondriales**

El péptido mitocondrial MTP-131 optimiza la energía de la célula y atenúa la producción de radicales libres de oxígeno. En modelos animales se objetiva que disminuye el daño por reperfusión, pero en humanos el estudio EMBRACE (206) no demostró que redujera el tamaño del infarto.

- **TRO 40303**

De modo similar al MTP-131, estudios animales han demostrado disminuir el tamaño del infarto, pero sin objetivarse dicho beneficio en humanos-(207).

- **Inhibidores de la proteín-kinasa C- δ**

Tras la identificación de la proteín-kinasa C como un mediador en el precondicionamiento isquémico, se ha evaluado su papel en la cardioprotección, con resultados dispares (278, 279), por lo que su aplicación en la práctica clínica no parece factible.

- **Hiperoxigenación:**

En modelos animales se ha demostrado que la infusión intracoronaria de oxígeno supersaturado previene el daño por reperfusión y disminuye el tamaño del infarto (209). Sin embargo, en humanos (281) no logró demostrar mejoría en perfusión miocárdica medida por el REST ni en eventos clínicos en seguimiento a 30 días.

- **Terapia combinada:**

Emplear una asociación de tratamientos permite actuar sobre diferentes señales implicadas y puede lograr mayor cardioprotección que el empleo de terapias aisladas. Albuquerque-Béjar et al (210) demostraron en modelos porcinos una reducción adicional del 26 % en el tamaño del infarto al combinar el AIR con moduladores de la glucosa. Sin embargo, el estudio COMBinAition Therapy in Myocardial Infarction (COMBAT-MI) no encontró diferencias en el tamaño del infarto en los pacientes que recibían exenatide con AIR (211).

Trabajos recientes sugieren que una aproximación al tratamiento óptimo podría requerir la combinación de terapias sinérgicas frente a diferentes dianas. En este sentido Davidson et al realizan una revisión en el año 2019 de las estrategias estudiadas (212).

MODIFICACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL AL DAÑO MICROVASCULAR:

Pese a que la predisposición genéticamente determinada es difícil de modular, la adquirida puede ser tratada

-Controlar la hiperglucemia: Los resultados del estudio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) demostraron que en pacientes diabéticos existía correlación entre la reducción de la hiperglucemia y el tamaño del infarto (213).

-Estatinas: Según los resultados de dos metaanálisis, el tratamiento intensivo precoz con estatinas es beneficioso en prevenir el *no reflow* (214,215).

OTRAS ESTRATEGIAS ESTUDIADAS:

- **Ticagrelor:**

En un subanálisis del estudio PLATO, el ticagrelor no logra obtener diferencias en la perfusión miocárdica comparado con clopidogrel administrados ambos previo a la ICPP (216). En el estudio ATLANTIC, la administración prehospitalaria de Ticagrelor no mejoró los parámetros de reperfusión medidos por REST (75) en comparación con la administración en la sala de hemodinámica.

Sin embargo, en un reciente trabajo con modelos animales (217), el ticagrelor administrado 2 horas antes de la inducción del infarto logra disminuir el edema y el tamaño del infarto en comparación con clopidogrel. Además, se demuestra que los efectos protectores del ticagrelor son mediados por adenosina, a través de la reducción de los niveles de aquaporina y la activación de la vía de las AMPK (*adenosine monophosphate activated protein kinase*) en el miocardio isquémico. Son necesarios

más estudios para valorar el efecto real sobre la perfusión miocárdica de este fármaco en humanos.

- **Clopidogrel:**

El efecto sobre el daño microvascular del tratamiento con clopidogrel previo a la ICPP en pacientes con IAMCEST ha sido evaluado en un pequeño estudio, que no objetiva disminución del tamaño del infarto, pero sí menor obstrucción microvascular medida por resonancia cardiaca (218).

- **Antiinflamatorios:**

El ITF-1697 es un derivado de la protein C reactiva que ha sido evaluado en un estudio aleatorizado doble ciego. Comparado con placebo, su infusión previa a la realización de la ICPP, continuando 12 horas más, no ha demostrado disminuir el daño microvascular, el tamaño del infarto, ni eventos clínicos (219).

El Pexelizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la fracción 5 del complemento, implicado en el aumento de permeabilidad y migración leucocitaria que ocurre en el daño por reperfusión. En el estudio APEX-AMI no se objetivó mejoría del flujo TIMI o de la mortalidad comparado con placebo (220).

El FX 06 es un péptido derivado de la fibrina humana, con propiedades antiinflamatorias al bloquear la cadherina de las células endoteliales. Fue evaluado en el estudio FIRE, sin lograr demostrar mejoría en el tamaño del infarto o en daño microvascular medido por resonancia magnética (221).

- **Eritropoyetina:**

Se ha evaluado la administración de una dosis de eritropoyetina tras la realización de la ICPD en pacientes con IAMCEST, sin objetivar mejoría en el objetivo primario que era la FEVI (222).

- **Células pluripotenciales:**

Se ha estudiado el efecto de las células pluripotenciales en el daño microvascular con resultados dispares en la mejoría FEVI (223,224).

- **Danegaptida:**

Es una proteína implicada en la apertura de las uniones “gap” celulares, cuyo beneficio en la disminución del daño microvascular y en la aparición de arritmias ventriculares ha sido probada en modelos animales. Sin embargo, un estudio recientemente llevado a cabo en pacientes con IAMCEST (225) no ha logrado demostrar beneficio en perfusión miocárdica, tamaño del infarto ni eventos clínicos.

En resumen, distintas estrategias, como el condicionamiento isquémico remoto, la tromboaspiración en casos seleccionados, la administración precoz de metoprolol, los anti-glicoproteína IIb/IIIa, fármacos destinados a la integridad mitocondrial o las vías del óxido nítrico, adenosina, moduladores de la glucosa e hipotermia, entre otras, se han demostrado beneficiosas en estudios preclínicos y clínicos a pequeña escala, pero todavía no se dispone de un tratamiento que se asocie claramente con mejores resultados clínicos (3). La reducción del daño por isquemia y reperfusión sigue siendo

una necesidad sin resolver para mejorar la función ventricular a largo plazo en el IAMCEST.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en España. Dentro de la cardiopatía isquémica, la mortalidad en el IAMCEST ha disminuido en la última década, pero aún permanece elevada.

La reperfusión mecánica mediante la ICPP es el tratamiento de elección en los pacientes con IAMCEST. Sin embargo, existen casos en los que, pese a lograrse la apertura de la arteria ocluida, no se consigue perfusión miocárdica adecuada por problemas a nivel microvascular.

Para evaluar la perfusión tras la ICPP se han empleado marcadores directos de reperfusión epicárdica como el flujo TIMI, y marcadores indirectos como el blush y la resolución del segmento ST, encontrando correlación entre estos tres parámetros y la evolución del paciente. El blush es el parámetro angiográfico más empleado para medir la perfusión miocárdica.

La reperfusión en la ICPP es un campo de continuo debate porque se han cuestionado estrategias que inicialmente arrojaron resultados positivos, como el implante directo del stent, la tromboaspiración, el uso de betabloqueantes y los inhibidores de los receptores IIB-III A de las plaquetas. El propio efecto mecánico del balón del stent podría influir en el resultado final y si bien existen datos de que una dilatación agresiva del balón con una ratio balón/arteria elevada puede favorecer la presencia de *no reflow*, se ha especulado que la velocidad de desinflado del sistema de implantación del stent podría también modificar el flujo final, hipótesis sobre la que la información disponible es muy escasa.

OBJETIVOS

Nuestro objetivo fue analizar la influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en el blush miocárdico y en la resolución del segmento ST en la fase aguda, y en el pronóstico y la fracción de eyección a los 12 meses.

HIPÓTESIS

H_0 = la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent no influye en el resultado de la ICPP.

H_A = la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent influye en el resultado de la ICPP.

OBJETIVO PRIMARIO:

- Evaluar la influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en la perfusión miocárdica mediante el análisis del blush.
- Evaluar la influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en la perfusión miocárdica mediante el análisis de la resolución del segmento ST.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estudiar el tamaño del infarto cuantificado por marcadores de daño miocárdico.
- Evaluar las diferencias en fracción de eyección al alta mediante ecocardiograma.
- Comparar la fracción de eyección a los 12 meses del alta.
- Evaluar la mortalidad total y mortalidad cardiovascular al cabo del año.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego, realizado en un único centro con programa de ICPP 7/24, que proporciona cobertura a una población de 450.000 habitantes.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

El reclutamiento se realizó de forma consecutiva mediante *convenience sampling*.

2.1. Criterios de inclusión.

- SCACEST remitidos para ICPP.
- Elevación del segmento ST ≥ 0.1 mV en 2 derivaciones contiguas o un bloqueo de rama izquierda no conocido previamente.
- Lesión culpable susceptible de ser tratada con stent directo y tromboaspiración.

2.2. Criterios de exclusión.

- Contraindicación a ácido acetilsalicílico, clopidogrel o inhibidores de los receptores IIB-IIIa.
- Imposibilidad de completar el seguimiento.
- Esperanza de vida <12 meses.
- Lesión culpable en injertos o en trombosis de stent.
- Anticoagulación oral previa

3. PROTOCOLO Y PROCEDIMIENTO.

Tras la realización de la coronariografía, los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión dieron su consentimiento oral inicial y fueron asignados mediante aleatorización simple mediante una lista generada por ordenador ([https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser / v1 / list](https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/)) generando códigos que fueron insertados individualmente en sobres idénticos con suficiente grosor para que no se pudiese ver el código, elaborado por personal ajeno al estudio. El consentimiento inicial fue oral y se pidió a todos los pacientes que confirmaran su participación proporcionando su consentimiento informado por escrito dentro de las primeras 24 horas después del procedimiento. Esta modalidad ha sido ya admitida en estudios previos en la ICPP (123). El estudio se realizó con la aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética del Principado de Asturias.

El doble ciego incluía a los pacientes y los evaluadores de los resultados, sin ser posible realizarlo a los cardiólogos intervencionistas que realizaron el procedimiento.

Los grupos estaban constituidos por 1) implantación directa del stent con desinflado rápido de su sistema de liberación tras 20 segundos de inflado del balón (grupo 1) o implantación directa del stent con desinflado lento a 1 atm / segundo tras el mismo período de inflado (grupo 2).

El protocolo del trabajo cumple las directrices establecidas para los ensayos clínicos: *Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)* (226) y *The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* (227) . (Anexo 1).

Procedimiento:

Para reducir la variabilidad y posibles factores de confusión el protocolo fue estricto, e incluyó la administración de 250 mg de ácido acetilsalicílico y 600 mg de clopidogrel en el primer contacto médico (según el protocolo del Código Infarto del Principado de Asturias), 70 mg/kg de heparina intravenosa y abciximab o tirofiban intravenoso al inicio del procedimiento, seguido de 12 horas de administración. La elección entre uno u otro se debió a su disponibilidad. En todos los casos se realizó trombectomía manual y no se permitió la postdilatación ni el uso de un segundo stent por protocolo.

El volumen de contraste por inyección fue de 6 ml en 3 segundos en la arteria coronaria izquierda y de 4 ml en 2 segundos en la arteria derecha a través del dispositivo ACIST (ACIST Medical Systems Inc., Eden Prairie, MN). Se administró nitroglicerina intracoronaria (100-200 µg) antes de la inyección final para evaluar el blush. Las proyecciones utilizadas fueron oblicua anterior derecha 20º con caudal 20º y oblicua anterior izquierda 45º y craneal 20º para la arteria coronaria izquierda y anteroposterior con craneal 20º para la arteria coronaria derecha. Estos registros se realizaron a 30 imágenes/segundo sin amplificación de la imagen, con una duración prolongada hasta completar la fase venosa de la circulación miocárdica.

- **Definiciones:** *El tipo de trombo* se definió siguiendo la clasificación de Sianos (228) y *el grado de colaterales* se definió según la clasificación de Rentrop (229).

- **Análisis coronario cuantitativo:** Se utilizó el sistema Medis® Suite XA (Medis Medical Imaging), siguiendo los estándares de expertos (230). La longitud de la lesión se midió una vez que se restableció el flujo del vaso después de la trombectomía. Los parámetros de diámetro se midieron al final del procedimiento después del implante del stent, debido a la dificultad para realizar el análisis en vasos con trombo. Se utilizaron los siguientes datos: diámetro de referencia del vaso (el del segmento adyacente sin enfermedad aterosclerótica obtenido de la media entre el proximal y distal), diámetro luminal mínimo, estenosis postprocedimiento y ratio balón/arteria.

En los primeros 30 minutos después de la llegada a la Unidad Coronaria de los pacientes, se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones y se obtuvieron muestras de sangre para valoración de troponina I a las 6 y 24 horas posteriores al procedimiento, así como mediciones adicionales hasta que se registró una reducción.

Se recomendó un manejo médico óptimo según las guías con estatinas, betabloqueantes o bloqueantes del sistema renina-angiotensina y se indicó tratamiento antiagregante plaquetario dual durante 12 meses. Se recomendó cambio a ticagrelor durante el ingreso en aquellos casos sin riesgo significativo de hemorragia.

Variables analizadas: Aparecen recogidas en el Anexo 2.

4. OBJETIVOS.

4.1. Objetivo primario:

Los objetivos principales fueron la influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en el blush al final del procedimiento y en la resolución del segmento ST.

El blush se analizó de forma ciega en un laboratorio externo en otra región y la variable analizada fue el porcentaje de casos con blush ≥ 2 vs <2 entre ambos grupos por estimación visual. Dicha evaluación fue realizada por dos cardiólogos intervencionistas con >10 años de experiencia en la calificación del blush (80) y, en caso de desacuerdo, se solicitó la opinión de un tercero.

La resolución del segmento ST fue analizada por evaluadores que no participaron en el estudio y también eran ciegos para el procedimiento. Se cuantificaron los milímetros de elevación del segmento ST siguiendo el algoritmo de Van't Hof et al (71), en el que se suma la elevación del ST de las derivaciones que exploran el territorio electrocardiográfico del infarto. La medida se realiza de modo manual sobre un ECG de 12 derivaciones, a 20 ms del final del complejo QRS. La resolución del ST se calculó mediante la reducción de la suma de la elevación del segmento ST en todas las derivaciones excepto aVR desde el ECG basal con respecto al realizado a la llegada a la Unidad de Cuidados Coronarios. La variable fue un resultado binario, la resolución $\geq 70\%$ de la suma de milímetros de elevación del ST entre ambos registros.

2.2. Objetivos secundarios:

- Tamaño del infarto medido con el nivel máximo de troponina I. Variable analizada continua.
- Fracción de eyección al alta mediante ecocardiograma transtorácico (método de Simpson biplano) antes del alta. Variable analizada continua.
- Fracción de eyección a los 12 meses. Variable analizada continua.
- Mortalidad por cualquier causa a los 12 meses. Variable analizada binaria.
- Mortalidad cardiovascular a los 12 meses. Variable analizada binaria.

Para obtener la información en el seguimiento se realizó consulta presencial, y sólo en los casos que no fue posible, los datos se obtuvieron de modo telefónico o a través de revisión de la historia clínica electrónica.

5. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Basado en el objetivo primario de resolución del ST del 70 % en el 50% de los casos en el grupo de control (231,232) y un aumento relativo del 25% hasta el 62,5% en el grupo de intervención siguiendo el principio de diferencia mínima clínicamente significativa entre tratamientos del 25% (233) con una tasa de pérdidas del 10%, se requieren 420 pacientes, 210 por grupo.

En base a la incertidumbre de los resultados y la falta de datos previos en la bibliografía, se planificó un análisis intermedio de futilidad una vez reclutado el 50% del tamaño de la muestra.

6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Análisis estadístico: Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo, y el primero dictó el análisis principal. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media y desviación estándar y las no normales como mediana y rango intercuartílico, mientras que las categóricas se expresan como valores absolutos y porcentajes. La comparación de medias se realizó mediante la prueba de t de Student en distribución normal o la prueba de Mann-Whitney cuando no se cumplió con ese supuesto. La χ^2 o el test de Fisher se utilizaron para comparar proporciones. Todas las pruebas fueron realizadas con dos colas, con un nivel de significación de $p \leq 0.05$. Se realizó un análisis de regresión logística para ajustar posibles diferencias basales entre los grupos y para medir la influencia de la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en cada uno de los dos objetivos primarios. Aquellas variables que cumplieron los dos criterios de asociación razonable con los objetivos primarios y un valor de $p < 0.20$ en el análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante. Los cálculos se realizaron con sistema SPSS 27.0.0.0 (IBM Corp).

RESULTADOS

RESULTADOS

1-FLUJO DE PACIENTES.

Entre diciembre 2016 y febrero 2019 se derivaron 447 pacientes con el diagnóstico de SCACEST para realización de cateterismo urgente en nuestro centro (Figura 6, diagrama de flujo). Aplicando los criterios de inclusión y exclusión, 237 (53 %) no eran candidatos apropiados para la aleatorización. De los 210 restantes (47 %), 103 fueron asignados al grupo de desinflado rápido (59 %) mientras que 107 (51 %) se asignaron al grupo de desinflado lento. El cálculo del tamaño de muestra había sido de 420 pacientes inicialmente, pero con la realización de un análisis intermedio tras el reclutamiento del 50 % de la muestra, el estudio fue precozmente terminado por futilidad.

Tras la aleatorización, en 5 casos hubo violación del protocolo cuyas causas se exponen en la figura 6 y en el anexo 3. En esta sección mostraremos el análisis por intención de tratamiento, que es que dictó el resultado del estudio, y en el anexo 3 se exponen los datos del análisis por protocolo. Las diferencias entre uno y otro no supusieron variaciones relevantes en los resultados del estudio.

2-CARACTERISITICAS DE LA MUESTRA TOTAL

2.1 Características generales (tabla 1).

La media de edad fue de 59,5 años (DE 10.6) y 21.9 % eran mujeres. El factor de riesgo más frecuentemente encontrado fue el tabaquismo, en un 64.8 % de los casos. La diabetes estaba presente en 16.7 % de los casos, el 41.9 % eran hipertensos, y el 39.0% presentaban hipercolesterolemia. El resto de datos demográficos, antecedentes

médicos y características recogidas a la llegada del paciente al laboratorio de hemodinámica se recogen en la tabla 1.

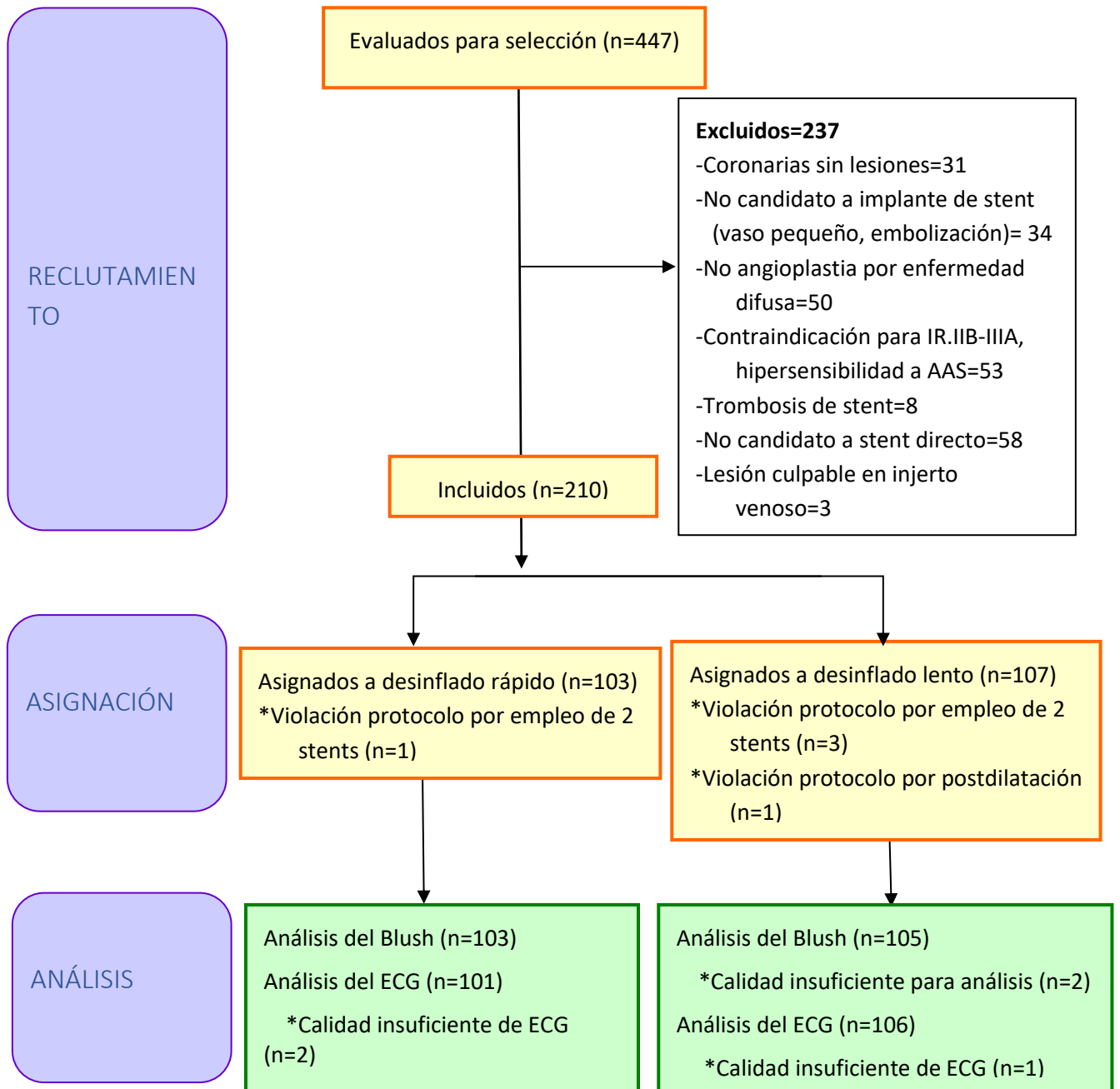


Figura 6: Diagrama de flujo.

IR.IIB-III A: Inhibidores del receptor IIBIII A. AAS: Ácido acetilsalicílico. ECG: Electrocardiograma

Tabla 1. **Características basales de los pacientes** (serie global N=210)

Edad	59.5 ± 10.6
Sexo femenino	46 (21.9)
Hipertensión arterial	88 (41.9)
Diabetes mellitus	35 (16.7)
Dislipemia	82 (39.0)
Tabaquismo	136 (64.8)
Infarto previo	10 (4.8)
Angioplastia previa	7 (3.3)
Cirugía coronaria previa	1 (0.5)
ACV previo	1 (0.5)
Aclaramiento creatinina estimado	85 (23.6)
Killip	
I	198 (94.3)
II	7 (3.3)
III	0 (0)
IV	5 (2.4)
Balón contrapulsación	2 (1)
Intubación-ventilación mecánica	4 (1.9)
Tiempo de isquemia	177.5 (124.8-271.3)
Tiempo PCM-balón	84.0 (66.0-120.5)
Elevación ST previo (mm)	12.03± 7.5

ACV: Accidente cerebrovascular

PCM: Primer contacto médico

La edad, aclaramiento de creatinina, y elevación ST se expresan como media ± desviación estándar.

Los tiempos se expresan como mediana (rango intercuartílico)

Resto de variables como n (%)

2.2. Características angiográficas (tabla 2).

La arteria coronaria derecha fue la responsable del SCA en la mayor parte de los casos (45.2 %), seguida de la arteria descendente anterior en el 40 % de los casos. Un 12.9 % de los pacientes tenían flujo TIMI ≥ 2 a su llegada.

El 16.2 % de los pacientes tenían colaterales grado ≥ 2 según la clasificación de Rentrop, y el 45.7 % tenía trombo grado ≥ 4 según la clasificación de Sianos.

El acceso radial fue la vía utilizada casi de modo universal (99%), y el empleo de stents liberadores de fármacos ocurrió en casi la totalidad de la muestra (95.7 %). En todos los casos se empleó un catéter guía 6 French para la angioplastia.

El resto de datos relativos al procedimiento se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. **Características angiográficas de las lesiones** (serie global N=210)

Vaso tratado	
Descendente anterior	84 (40.0%)
Circunfleja	31 (14.8 %)
Derecha	95 (45.2%)
Número de vasos enfermos	1.41 ± 0.64
1	140 (66.7%)
2	53 (25.2%)
3	17 (8.1 %)
TIMI previo ≥ 2	27 (12.9 %)
Rentrop	
0	127 (60.5 %)
1	49 (23.3 %)
2	29 (13.8 %)
3	5 (2.4 %)
Sianos	
0	9 (4.3 %)
1	23 (11.0 %)
2	35 (16.7 %)
3	47 (22.4 %)
4	61 (29.0 %)
5	35 (16.7 %)
Diámetro de referencia	2.81 ± 0.45
Longitud lesión (mm)	13.75 ± 5.35
Estenosis previa a procedimiento (%)	99.10 ± 5.21
D. luminal máximo postintervención (mm)	2.95 ± 0.46
DLM postintervención (mm)	2.65 ± 0.45
Estenosis postintervención (%)	10.09 ± 5.67
Longitud stent (mm)	19.5 ± 6.5
Presión de inflado (atm)	14.72 ± 1.59
Ratio stent/arteria	1.05 ± 0.80
Stent liberador de fármacos	201 (95.7 %)
Acceso radial	208 (99%)

D: diámetro. **DLM:** diámetro luminal mínimo

Las variables cuantitativas se muestran como media ± desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como n (%)

2.3. Objetivos (tabla 3).

En lo referente a los resultados obtenidos en la muestra global, se muestran de modo esquemático en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados (serie global N=210)		
	N	
Blush		
0	39	18.6 %
1	13	6.2 %
2	40	19.0 %
3	116	55.2 %
Blush ≥ 2	156	75.0 %
Elevación ST postintervención (mm)		4.14 ± 4.93
Resolución de la elevación ST (mm)		7.82 ± 7.61
Porcentaje de resolución		65.19 ± 3.96
Resolucion ≥ 70 %	113	54.6%
TIMI		
0	1	0.5 %
1	1	0.5 %
2	14	6.7 %
3	194	92.4 %
Troponina I pico (ng/ml)		60 (20-138)
Fracción de eyección al alta		54.27 ± 8.64
Fracción de eyección a los 12 meses		57.60 ± 7.35
Mortalidad intrahospitalaria		3 (1.4 %)
Mortalidad total a los 12 meses		6 (2.9 %)
Mortalidad cardiovascular a los 12meses		5 (2.4 %)

La troponina I se expresa como mediana (rango intercuartílico)

El resto de variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como n (%)

3-CARACTERISITICAS DE LOS GRUPOS

3.1 Características generales (tabla 4).

Como se muestra en la tabla 4, no existieron diferencias significativas en ninguna de las características basales de los pacientes de ambos grupos. Las características demográficas, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de cardiopatía isquémica, el tiempo de isquemia y la elevación del segmento ST previo a la angioplastia son similares en los dos grupos.

Tabla 4. Características de los pacientes (análisis por grupos)

	Desinflado rápido	Desinflado lento	P valor
Número	103	107	
Edad	59.73 ± 10.56	59.33 ± 10.71	0.78
Sexo femenino	26 (25.2)	20 (18.7)	0.25
Diabetes mellitus	14 (13.6)	21 (19.6)	0.24
Hipertensión	40 (38.9)	48 (44.8)	0.37
Dislipemia	37 (35.9)	45 (42.1)	0.36
Tabaquismo	65 (63.1)	71 (66.3)	0.62
Infarto previo	4 (3.9)	6 (5.6)	0.75
Angioplastia previa	3 (2.9)	4 (3.7)	1.00
Cirugía coronaria previa	0 (0)	1 (0.1)	1.00
ACV previo	1 (0.1)	0 (0.0)	0.49
Aclaramiento creatinina < 60ml/min	14 (13.6)	22 (20.5)	0.18
Shock	4 (3.9)	1 (0.09)	0.21
Tensión arterial al diagnóstico	123 ± 30	129 ± 28	0.13
Tiempo de isquemia (min)	192 (125-295)	169 (120-260)	0.21
Tiempo PCM-balón (min)	87 (66-130)	80 (65-114)	0.22
Elevación de ST previa (mm)	11.40 ± 6.74	12.63 ± 8.06	0.24

ACV: Accidente cerebrovascular PCM: Primer contacto médico

La edad, tensión arterial y elevación de ST se expresan como media ± desviación estándar.

Los tiempos se expresan como mediana (rango intercuartílico)

Resto de variables como n (%)

3.2. Características angiográficas (tabla 5).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, aunque por efecto de la aleatorización se encontró una tendencia estadísticamente no significativa hacia un mayor diámetro de referencia del vaso en el grupo de desinflado lento.

Tampoco los grupos eran diferentes en cuanto al número de vasos enfermos, afectación de las diferentes arterias epicárdicas, grado de trombo, grado de colaterales o flujo TIMI previo a la angioplastia.

La presión de inflado del stent, tipo de stent y dimensiones del mismo fueron también similares en ambos grupos.

Tabla 5. Características angiográficas (análisis por grupos)

	Desinflado rápido n=103	Desinflado lento n=107	P valor
Arteria			0.60
Descendente anterior	44 (42.7)	40 (37.4)	
Circunfleja	13 (12.6)	18 (16.8)	
Coronaria derecha	46 (44.7)	49 (45.8)	
Acceso radial	103 (100)	105 (98.1)	0.50
Número de vasos enfermos	1.38 ± 0.61	1.45 ± 0.66	0.42
TIMI ≥ 2 previo	10 (9.7)	17 (15.9)	0.21
Rentrop ≥ 2	15 (14.6)	19 (17.8)	0.53
Trombo tipo ≥ 4	46 (44.6)	50 (46.7)	0.76
Stent liberador de fármacos	100 (97.1)	101 (94.4)	0.50
Diámetro de la estenosis	99.28 ± 3.43	98.89 ± 6.48	0.58
Longitud de la lesión	14.07 ± 5.94	13.44 ± 4.71	0.39
Diámetro de referencia	2.74 ± 0.42	2.86 ± 0.47	0.07
Diámetro de stent	3.23 ± 0.47	3.32 ± 0.57	0.17
Presión máxima de inflado (atm)	14.68 ± 1.48	14.77 ± 1.69	0.67
DLM	2.89 ± 0.38	3.00 ± 0.49	0.06
Diámetro luminal mínimo	2.63 ± 0.39	2.67 ± 0.48	0.48
Estenosis postintervención	8.92 ± 4.75	11.20 ± 6.25	0.01
Ratio stent/arteria	1.05 ± 0.07	1.05 ± 0.08	0.95

DLM: Diámetro luminal máximo postintervención

Las variables cuantitativas se muestran como media ± desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como n (%)

3.3. Objetivos (tabla 6)

OBJETIVO PRIMARIO.

Los objetivos primarios del estudio eran el porcentaje de pacientes con blush ≥ 2 y el porcentaje de casos con resolución del segmento ST $\geq 70\%$.

El blush final ≥ 2 se consiguió en 77 casos (74.7 %) en el grupo de desinflado rápido vs 79 (75.3 %) en el grupo de desinflado lento ($p=0.93$).

La resolución del segmento ST $\geq 70\%$ se logró en 54 pacientes (53.9 %) en el grupo de desinflado rápido vs 59 (55.5 %) en el grupo de desinflado lento ($p= 0.75$).

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los objetivos secundarios: tamaño del infarto evaluado por los marcadores de daño miocárdico, fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta y a los 12 meses, mortalidad total y mortalidad cardiovascular a los 12 meses.

Tabla 6. Resultados

	Desinflado rápido n=103	Desinflado lento n=107	p valor
Blush \geq 2	77 (74.7)	79 (75.2)	0.93
Elevación ST postangioplastia (mm)	4.26 \pm 5.19	4.03 \pm 4.69	0.73
Resolución de la elevación ST (mm)	7.03 \pm 6.99	8.56 \pm 8.11	0.15
Porcentaje de resolución (%)	64.97 \pm 33.35	65.40 \pm 34.69	0.92
Resolución \geq 70 %	54 (53.4)	59 (55.6)	0.75
TIMI postangioplastia			0.38
0	1	0	
1	0	1	
2	5	9	
3	97	97	
Troponina I pico (ng/ml)	60 (20.9-135)	75.5 (32.3-152.2)	0.94
Fracción de eyección al alta	53.9 \pm 8.58	54.62 \pm 8.71	0.55
Fracción de eyección a los 12 meses	57.43 \pm 8.20	57.75 \pm 6.48	0.76
Mortalidad intrahospitalaria	1 (0.9)	2 (1.8)	1.00
Mortalidad total a los 12 meses	3 (2.9)	3 (2.8)	1.00
Mortalidad cardiovascular a los 12 meses	2 (1.9)	3 (2.8)	1.00

La troponina I se expresa como mediana (rango intercuartílico)

El resto de variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como n (%)

4- PREDICTORES

4.1 Predictores del *blush*

La tabla 7 muestra el análisis univariante. De las variables analizadas, la tensión arterial al diagnóstico, el aclaramiento de creatinina estimado <60 ml/min y el diámetro luminal máximo postintervención se comportaron como predictores de lograr $\text{blush} \geq 2$ en el análisis de regresión logística. La hipertensión como factor de riesgo se mantuvo en el modelo final con un valor de $p = 0.074$ (tabla 8). El modelo final mostró un poder de predicción moderado, con un área bajo la curva de 0.71 (0.63-0.80) (figura 7).

Tabla 7. Análisis univariante del blush ≥ 2

	Blush < 2	Blush ≥ 2	P value
	n=52	n=156	
Edad	61.9 \pm 10.8	58.9 \pm 10.4	0.08
Sexo femenino	14 (26.9)	32 (20.5)	0.33
Hipertensión	28 (53.8)	60 (38.5)	0.05
Diabetes	10 (19.2)	25 (16)	0.59
Hipercolesterolemia	20 (38.4)	61 (39.1)	0.93
Tabaquismo	31(59.6)	103 (66.3)	0.40
Infarto de miocardio previo	4 (7.6)	6 (3.8)	0.27
Intervencionismo percutáneo previo	2 (3.8)	5 (3.2)	1.00
Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min	17 (32.7)	19 (12.1)	<0.001
Tiempo de isquemia (min)	188 (124-300)	170 (125-260)	0.63
Tiempo PCM-balón (min)	91 (73-131)	80 (65-111)	0.05
Tensión arterial al diagnostic	118 \pm 30.9	128 \pm 27.8	0.03
Frecuencia cardiaca al diagnostic	72.8 \pm 16.3	71.7 \pm 15.2	0.66
Shock	5 (9.6)	0 (0)	<0.001
Elevación de ST al diagnóstico (mm)	11.4 \pm 6.9	12.3 \pm 7.6	0.44
Lesión responsable descendente anterior	23 (44.2)	59 (37.8)	0.41
TIMI ≥ 2 preintervención	5 (9.6)	22 (14.1)	0.40
Rentrop ≥ 2	5 (9.6)	28 (17.9)	0.15
Tipo de trombo ≥ 4	26 (50)	68 (43.6)	0.42
Diámetro de referencia	2.68 \pm 0.41	2.85 \pm 0.44	0.02
Longitud de la lesion	14.4 \pm 5.3	13.5 \pm 5.4	0.30
DLM	2.83 \pm 0.39	2.99 \pm 0.44	0.02
Ratio stent/arteria	1.06 \pm 0.08	1.05 \pm 0.05	0.87
TIMI 3 postintervención	44 (84.6)	149 (95.5)	0.009

PCM: Primer contacto médico

DLM: Diámetro luminal máximo postintervención

Los tiempos se expresan como mediana (rango intercuartílico)

El resto de las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar.

Resto de variables como n (%)

Tabla 8. Predictores de MB ≥ 2

	OR	CI 95 %	p
Hipertensión	0.523	0.257-1.064	0.074
Tensión arterial al diagnóstico	1.016	1.004-1.029	0.011
Aclaramiento de creatinina <60 ml/min	0.296	0.132-0.663	0.003
DLM	3.081	1.244-7.630	0.015

DLM: Diámetro luminal máximo postintervención

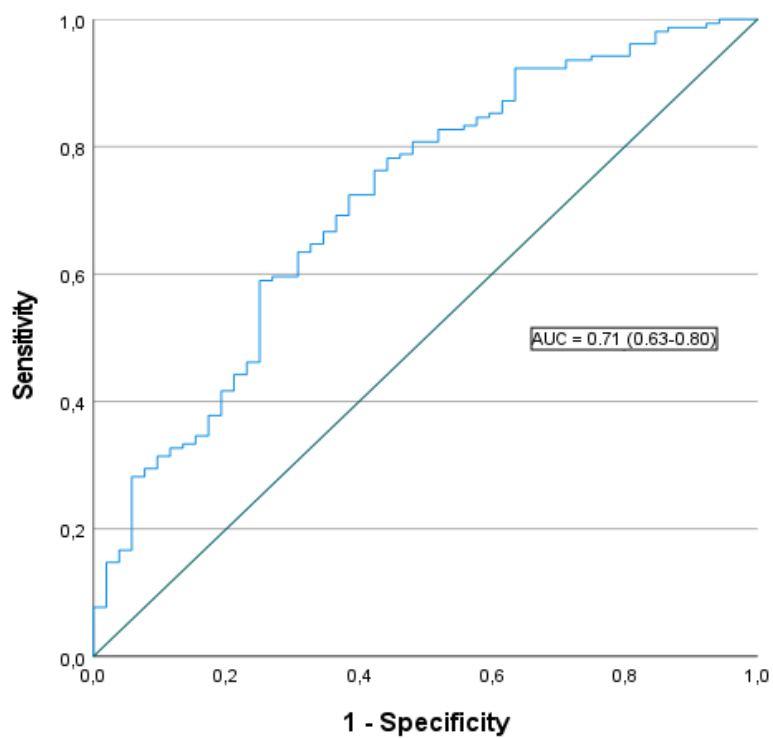


Figura 7. Área bajo la curva (AUC) del modelo de regresión logística para la predicción del blush.

4.2. Predictores de la resolución de segmento ST $\geq 70\%$.

Tabla 9. Análisis univariante de la resolución del segmento ST

	Resolución < 70 % n=94	Resolución $\geq 70\%$ n=113	P value
Edad	60.5 \pm 11.7	59 \pm 9.5	0.30
Sexo femenino	25 (26.6)	20 (17.7)	0.12
Hipertensión	39 (41.5)	48 (42.5)	0.88
Diabetes	25 (26.6)	10 (8.8)	<0.001
Hipercolesterolemia	31 (33)	49 (43.3)	0.12
Tabaquismo	56 (59.6)	78 (69)	0.16
Infarto de miocardio previo	1 (1)	8 (7.1)	0.042
Intervencionismo percutáneo previo	0 (0)	6 (5.3)	0.03
Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min	20 (21.3)	16 (14.1)	0.18
Tiempo de isquemia (min)	195 (125-300)	170 (118-256)	0.18
Tiempo PCM-balón (min)	85 (66-115)	86 (66-122)	0.39
Tensión arterial al diagnóstico	126.1 \pm 32.8	126.8 \pm 27	0.88
Frecuencia cardiaca al diagnóstico	72.1 \pm 16.1	72.2 \pm 15.3	0.95
Shock	4 (4.2)	1 (0.8)	0.18
Lesión responsable descendente anterior	44 (46.8)	38 (33.6)	0.05
TIMI ≥ 2 preintervención	6 (6.4)	21 (18.6)	0.009
Rentrop ≥ 2	20 (21.3)	14 (12.4)	0.09
Tipo de trombo ≥ 4	41 (43.6)	54 (47.8)	0.55
Diámetro de referencia	2.79 \pm 0.43	2.82 \pm 0.46	0.62
Longitud de la lesión	13.6 \pm 4.9	13.8 \pm 5.7	0.77
DLM	2.94 \pm 0.42	2.96 \pm 0.46	0.39
Ratio stent/arteria	1.06 \pm 0.08	1.05 \pm 0.08	0.45
TIMI 3 postintervención	81 (86.2)	110 (94)	0.003
Blush ≥ 2	68 (72.3)	87 (77)	0.45

PCM: Primer contacto médico

DLM: Diámetro luminal máximo postintervención

Los tiempos se expresan como mediana (rango intercuartílico)

El resto de las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar.

Resto de variables como n (%)

El análisis univariante se muestra en la tabla 9. El modelo de regresión logística incluye diabetes, infarto previo, descendente anterior como vaso responsable, TIMI ≥ 2 previo a la intervención, TIMI 3 tras la intervención y grado de colaterales Rentrop ≥ 2 como predictores de resolución del segmento ST $\geq 70\%$ (tabla 10). El poder de predicción del modelo es moderado con un área bajo la curva de 0.75 (0.68-0.82) (figura 8).

Tabla 10. Predictores de la resolución del segmento ST

	OR	CI 95 %	p
Diabetes	0.16	0.06-0.43	<0.001
Infarto de miocardio previo	13.54	1.47-124.91	0.022
Lesión responsable descendente anterior	0.46	0.24-0.91	0.025
Flujo TIMI ≥ 2 preintervención	3.95	1.36-11.46	0.011
Flujo TIMI 3 postintervención	7.10	1.76-28.68	0.006
Rentrop ≥ 2	0.31	0.13-0.75	0.010

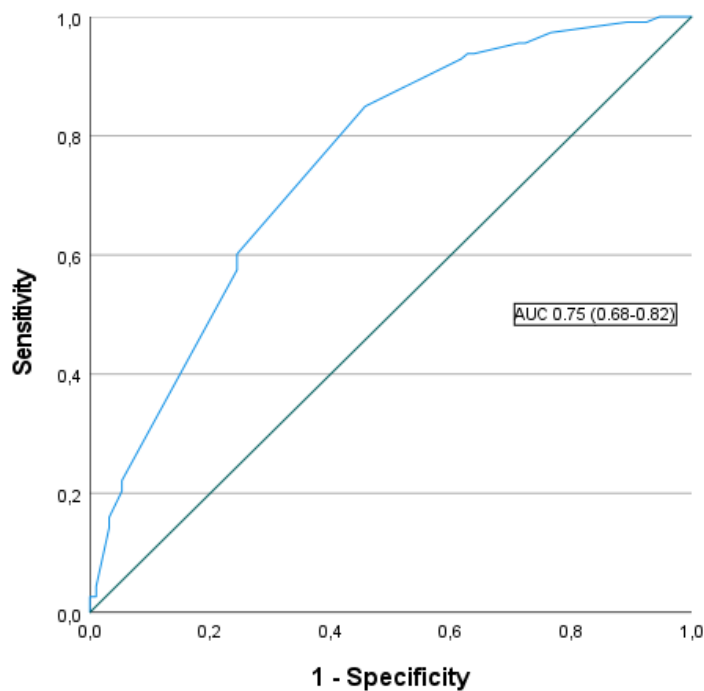


Figura 8. Área bajo la curva (AUC) del modelo de regresión logística para la predicción de la resolución del ST.

5. EVENTOS EN SEGUIMIENTO. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL BLUSH

Se realiza análisis de los objetivos primarios y secundarios en función del grado blush obtenido. En la tabla 14 se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la resolución del segmento ST, la fracción de eyección al alta o la mortalidad al año en los dos grupos. Sin embargo, se objetiva que los pacientes con blush < 2 presentan menor FEVI al alta (51.15 % vs 55.33 %, p= 0.012) y mayor pico de troponina (116 vs 55, p=0.009)

Tabla 11. **Eventos en función del blush**

	Blush 0-1 n = 52	Blush ≥ 2 n = 156	p valor
Elevación ST postangioplastia (mm)	5.04 ± 6.04	3.88 ± 4.53	0.151
Resolución ST (grados)	57.96±35.85	67.72±32.79	0.075
Resolución ST ≥ 70 %	25 (50)	87 (56.13)	0.449
TIMI 3 postangioplastia	44 (84.62)	149 (95.51)	0.009
Troponina pico (ng/ml)	116(32-181)	55 (19-118)	0.009
FEVI al alta	51.15±10.79	55.33±7.56	0.012
FEVI al año	55.31±10.23	58.37±6.07	0.054
Mortalidad intrahospitalaria	2 (3.85)	1 (0.64)	0.155
Mortalidad total al año	3 (5.77)	3 (1.94)	0.168
Mortalidad cardiovascular al año	2 (3.85)	3 (1.94)	0.601

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

La troponina I se expresa como mediana (rango intercuartílico)

El resto de las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

Las variables cualitativas como n (%)

6. EVENTOS EN SEGUIMIENTO. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST

En la tabla 15 se muestran los diferentes objetivos en función de lograrse la resolución del ST ≥ 70 % respecto al ECG inicial. Los pacientes sin resolución del ST presentan mayores niveles de troponina (89 vs 47 $p=0.000$) y menor fracción de eyección al alta (52.31 % vs 55.88 %, $p= 0.003$).

Tabla 12. **Eventos en función de la resolución del ST**

	RST <70 % n =94	RST ≥ 70 % n= 113	p valor
Troponina pico (ng/ml)	89 (32-187)	47 (13-106)	≤ 0.001
FEVI al alta	52.31 \pm 10.07	55.88 \pm 6.92	0.004
FEVI al año	56.47 \pm 8.30	58.54 \pm 6.43	0.056
Mortalidad intrahospitalaria	2 (2.13)	1 (0.88)	0.592
Mortalidad total al año	4 (4.26)	2 (1.79)	0.415
Mortalidad cardiovascular al año	4 (4.26)	1 (0.89)	0.180

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

La troponina I se expresa como mediana (rango intercuartílico)

El resto de las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar.

Las variables cualitativas como n (%)

7. RELACIÓN BLUSH Y RESOLUCIÓN ST

Se estudió la relación entre el grado de blush obtenido y el porcentaje de resolución del segmento ST, sin que se aprecie concordancia clara entre ambas variables, como se muestra en la figura 9.

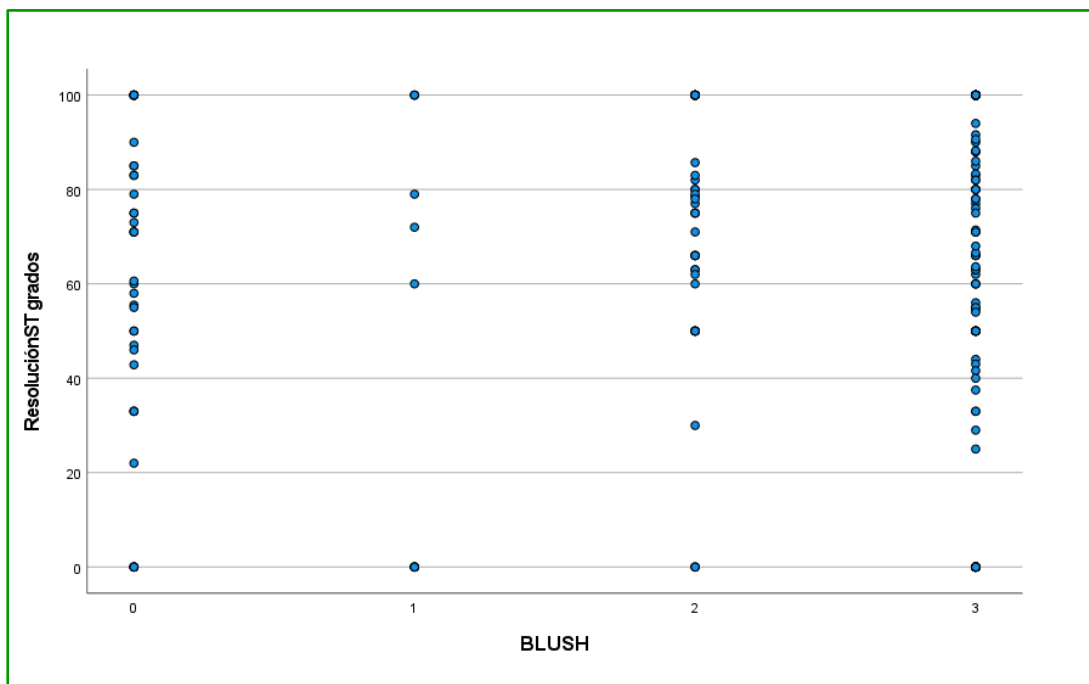


Figura 9. Relación entre el blush y la resolución del ST.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1.NUESTRA APORTACIÓN (figura 10)

En este estudio aleatorizado evaluamos la influencia de la velocidad de desinflado del sistema del stent en el blush ≥ 2 y en la resolución del segmento ST $\geq 70\%$.

Los hallazgos más importantes son:

1. El estudio fue finalizado con el 50 % de la muestra predefinida debido a futilidad, pues ni el blush ni la REST se modificaban con la intervención.
2. No se observaron diferencias en el tamaño del infarto, fracción de eyección al alta o a los 12 meses, ni en mortalidad total o cardiovascular a los 12 meses.
3. La tensión arterial al ingreso, el aclaramiento de creatinina < 60 ml/min y el diámetro luminal máximo postintervención parecen jugar un papel en el blush.
4. Por último, la REST está influenciada por la presencia de diabetes, infarto previo, arteria descendente anterior como responsable del infarto, flujo TIMI previo al procedimiento ≥ 2 , flujo TIMI 3 tras el procedimiento y grado de colaterales Rentrop ≥ 2 .

Los datos en la literatura en relación con la hipótesis de nuestra investigación son realmente escasos, y en nuestro conocimiento, sólo un grupo ha aportado información al respecto, publicando su aportación recientemente. Gu et al. (322) también estudiaron la asociación entre el desinflado del balón durante el implante del stent y el flujo coronario, así como su asociación también con los eventos clínicos. Se evaluaron 211 pacientes consecutivos en los que se realizó ICPP, y en su serie, el

desinflado lento mejoró el flujo coronario y redujo el tamaño del infarto en comparación con el desinflado rápido habitual.

Estos resultados tan distintos a los nuestros se explican por diferencias muy marcadas entre las dos cohortes de pacientes. Trabajos previos han mostrado el papel del inflado del balón (72), la trombectomía (169, 323) y los IR.IIB-III A (324) en el blush obtenido. En nuestra serie, diseñamos un protocolo estricto para controlar los posibles factores de confusión, por lo que la predilatación o la postdilatación no estaban permitidas. Así mismo, tanto la tromboaspiración como el empleo de los IR.IIB-III A fueron componentes obligatorios en el procedimiento. El trabajo de Gu permitió pre y postdilatación, y el empleo de la trombectomía y de los IR.IIB-III A se dejó a elección del operador. De hecho, la predilatación se realizó en más del 80% de los pacientes en ambos grupos, la postdilatación en cerca del 40 %, la tromboaspiración sólo en un 20 % de los casos y los IR.IIB-III A fueron administrados en el 70% de los pacientes. Sin duda el trabajo de Gu favorece la validez externa, pero en nuestra opinión la influencia de estos 4 factores puede haber influenciado de modo notable en los resultados, más aún cuando no se realizó ningún tipo de ajuste mediante análisis multivariante para determinar el efecto de dichos factores en los dos objetivos estudiados.

Por otra parte, aunque estén muy relacionados, el "TIMI frame count" que el trabajo de Gu analizaba y el blush evaluado en nuestra serie no constituyen el mismo objetivo. Por último, la REST no fue estudiada por el grupo de Gu. Respecto a los objetivos clínicos, no se encontraron diferencias entre las dos estrategias de desinflado en ninguno de los dos trabajos.

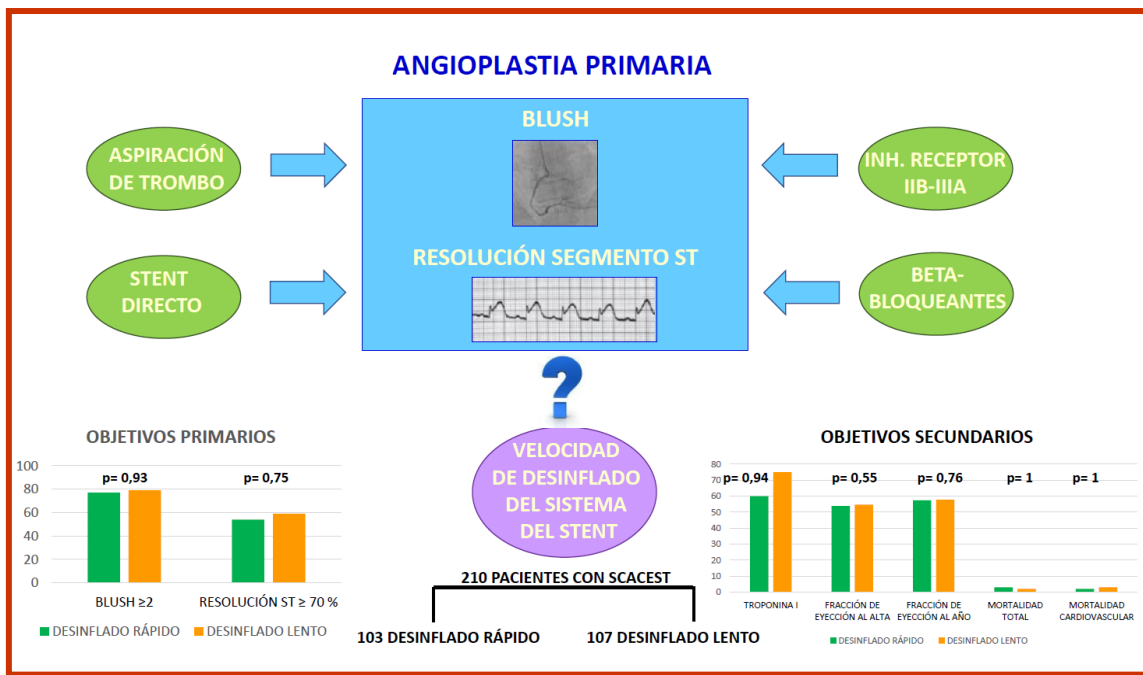


Figura 10. Influencia de la velocidad de desinflado del sistema del stent.

2. INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

En nuestro trabajo se obtuvo un blush ≥ 2 en el 75 % de los pacientes, similar al objetivado en otros trabajos previos (49, 60). Respecto a la REST del $\geq 70\%$, se logró en el 54 % de los pacientes, datos también concordantes con trabajos previos que analizan esta variable (75). En el estudio Horizons (49) aquellos pacientes con REST eran predominantemente no diabéticos, de modo similar a nuestra serie, y tampoco se encontró relación entre la REST y la FEVI o la mortalidad en el seguimiento. Nuestro trabajo, de modo similar a otros estudios analizados, muestra la influencia de la REST en la FEVI al alta y en el seguimiento (60). En este trabajo de Poli (60) al igual que en otros de Sorajja (53) y el nuestro, sí se aprecia una menor REST en los infartos cuya arteria responsable es la descendente anterior y una mayor REST en los pacientes que presentaban infarto previo.

La concordancia entre los dos marcadores de reperfusión que hemos definido como objetivo primario no es completa. La obtención de un blush ≥ 2 y REST ≥ 70 % ocurrió en nuestro trabajo en un 53 %. Aunque los mecanismos que explicarían este fenómeno no se conocen del todo, es posible que el blush y la REST reflejen diferentes aspectos de la reperfusión. El blush indicaría la integridad de la microcirculación, es decir, la permeabilidad y estabilidad de la arteriolas y capilares de la zona infartada. Un blush "normal" no manifestaría necesariamente la estabilidad de las células miocárdicas en dicho territorio. En cambio, la REST sería un indicador de la restauración del potencial transmembrana en el miocardio viable, incluso en la presencia de una microcirculación comprometida por edema, embolización de placa o material trombótico. En estudios previos se encontraron grados de correlación superiores a la de nuestra serie, entre 60 % y 77 % (42,53, 60) pero lejos de hallarse correlación perfecta entre ambos factores, y además en algunos trabajos el objetivo de REST se evaluaba con metodología distinta.

Como hemos mencionado, nuestro estudio no fue capaz de demostrar influencia de la velocidad del desinflado del sistema de liberación del stent en el blush. En el análisis multivariante, la tensión arterial al ingreso, el aclaramiento de creatinina y el diámetro luminal máximo postintervención fueron predictores del grado de blush, mientras que la historia previa de hipertensión podría haber alcanzado significación estadística con un tamaño muestral mayor. Existen trabajos previos en la bibliografía que han destacado la influencia de la tensión arterial en el blush, y que los pacientes hipertensos presentan un aumento de la resistencia microvascular que favorece un flujo deficiente durante el procedimiento (61). Además, se ha descrito que el efecto adverso de la insuficiencia renal en los eventos cardiovasculares puede ser mediado por un aumento de la resistencia microvascular (325). También se ha estudiado la influencia del

tiempo de isquemia en el diferente grado de blush obtenido (55). En nuestro trabajo, el análisis univariante muestra diferencias significativas en relación con tiempo hasta el tratamiento, pero en el último paso del análisis multivariante esta variable quedó eliminada del modelo final, aunque podría haber estado presente con un mayor tamaño muestral. Sin embargo, comparando nuestra serie con el trabajo mencionado, nosotros evaluamos el tamaño del vaso como predictor de blush, mientras que esta variable no fue analizada en el estudio de Luca, pese a haber mostrado influencia en cohortes previamente estudiadas (326).

En la misma línea, la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent parece no jugar ningún papel en la REST. Sin embargo, encontramos 6 factores que sí influyen en la REST, la mayoría de ellos descritos en trabajos previos. El grado de colaterales conlleva una menor elevación del segmento ST, por lo que reduce el impacto de la ICPP en la REST (327). La localización anterior del infarto con lesión culpable en la arteria descendente anterior también conlleva menor REST en estudios previos (328-330), al igual que un flujo TIMI <2 previo al procedimiento, un flujo final TIMI <3 (328,329,331, 332) y la presencia de diabetes (329, 331). En nuestro trabajo también se aprecia que estos 5 factores influyen en la REST. Además, encontramos que la existencia de un infarto previo es también predictor de la REST, aunque no encontramos explicación para este hallazgo.

3. ¿ES POSIBLE MEJORAR EL RESULTADO DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA?

Durante las últimas décadas se ha demostrado la eficacia de múltiples estrategias para disminuir la isquemia (reperusión farmacológica, ICPP, precocidad en la administración de dichas terapias, fármacos antitrombóticos). Dichos tratamientos se

han incorporado a la práctica clínica y han logrado reducir la mortalidad en estos pacientes, pasando de tasas de mortalidad hospitalaria del 20 % a finales de la década de los 80 a un 5 % aproximadamente en 2008 (318), encontrándonos desde entonces en una fase meseta sin lograr disminuir dicha mortalidad (319). Tras el éxito de las terapias para reducir la isquemia, el esfuerzo actual se focaliza en las estrategias para disminuir el daño por reperfusión. Pese a múltiples trabajos y tratamientos estudiados, los resultados obtenidos son poco alentadores, y son pocas las medidas que ha demostrado un beneficio adicional en los pacientes con IAMCEST (320), como los IR.IIB-III A, el AIR, o el metoprolol, todos ellos con datos no completamente concluyentes.

En muchos casos el beneficio obtenido con diferentes fármacos en modelos animales no se logra demostrar en grandes ensayos clínicos, dado que la fisiopatología animal no es superponible a la humana, y a que los mecanismos que subyacen a un infarto en humanos son complejos y dependen de múltiples variables no siempre controlables en un laboratorio.

Se barajan otras hipótesis (308) que expliquen la falta de beneficio clínico significativo con las múltiples terapias adyuvantes a la ICPP que han sido comentadas. Es posible que exista una ventana terapéutica estrecha durante la cual el daño microvascular sea prevenible. Así, los pacientes que son tratados de modo muy precoz con terapias de reperfusión suelen acompañarse de infartos de menor tamaño, por lo que es beneficio adicional de otras terapias sería escaso. Por otro lado, los pacientes que se presentan con mucho tiempo de evolución presentan infartos de gran tamaño ya establecidos, y es pequeña la proporción de miocardio en riesgo que se puede salvar. Además, el tamaño de los infartos de los pacientes suele ser menor que los que se provocan en modelos animales. Hay que tener en cuenta también que el tamaño

del infarto puede ser variable en función de la arteria ocluida y por tanto el área en riesgo, así como por la presencia de circulación colateral y la propia fibrinólisis espontánea, factores que no siempre se tienen en cuenta en los experimentos controlados.

Para complicar aún más este escenario, muchas de las estrategias investigadas con resultados esperanzadores como el implante directo del stent (161), la tromboaspiración (177, 182) y los betabloqueantes (204) han sido puestas en entredicho en los últimos estudios.

Es necesario descubrir nuevas dianas terapéuticas capaces de prevenir el daño por reperfusión, pero que también logren reducir el tamaño del infarto, preservar la FEVI y prevenir con ello el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Es conocida la influencia del radio balón: arteria en el flujo final de la arteria responsable del infarto y tamaños excesivos de balón con dilataciones demasiado agresivas favorecen el no-reflow. En la misma línea, se ha especulado sobre la influencia de la velocidad de desinflado del balón del sistema de liberación del stent en el flujo final, donde un desinflado lento tendría menos probabilidad de embolización distal, que es el objetivo de nuestro trabajo y de la serie previamente comentada, aunque como hemos visto en nuestra serie esta hipótesis no ha podido ser confirmada.

La mejoría en el tratamiento estándar del IAMCEST origina tasas bajas de mortalidad, y disminuirlas mediante nuevos tratamientos es un gran reto en el momento actual, por lo que la investigación en este campo debe continuar.

En un futuro no muy lejano veremos nuevos resultados de trabajos que continúan estudiando estrategias ya evaluadas sobre las que es necesario profundizar, como el AIR, la hipotermia, el nitroprusiato, el óxido nítrico inhalado, o la adenosina.

Existe un campo importante de investigación también con aspectos más novedosos como es la implicación de ciertos polimorfismos genéticos. Sirva de ejemplo a lo inmediatamente expuesto los estudios en marcha sobre esta materia presentes en clinicaltrials.gov (figura 11).

	Title	Status	Study Results	Conditions
1	The 3q25 rs2305619 Polymorphism Associates With Microvascular Obstruction in STEMI	Completed	No Results Available	•STEMI •Microvascular Coronary Artery Disease
2	Intracoronary Cocktail Injection Combined With Thrombus Aspiration in STEMI Patients Treated With Primary Angioplasty	Unknown status	No Results Available	•ST-elevation Myocardial Infarction
3	Remote Ischemic Conditioning in ST-elevation Myocardial Infarction as Adjuvant to Primary Angioplasty	Completed	No Results Available	•ST Elevation Myocardial Infarction
4	Randomized Placebo-controlled Trial of Inhaled iNO in Acute ST-segment Elevation MI Treated by Primary Angioplasty	Completed	No Results Available	•STEMI
5	Myocardial Protection With Adenosine During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Pts With STEMI	Completed	No Results Available	•Acute Myocardial Infarction
6	Can Hypothermia be Incorporated Into Primary Angioplasty for Heart Attack?	Not yet recruiting	No Results Available	•ST-Elevation Myocardial Infarction
7	Nitroprusside for Prevention of no-Reflow in Primary Angioplasty	Terminated	No Results Available	•Myocardial Infarction

	Interventions	Locations
1	•Other: Long pentraxin 3	•Indonesian Cardiovascular Research Center, Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia
2	•Drug: cocktail •Device: thrombus aspiration	•Xijing hospital, Xi'an, Shaanxi, China
3	•Other: Remote ischaemic conditioning	•Hospital of Braga, Braga, Minho, Portugal
4	•Procedure: inhaled nitric oxide	•Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel
5	•Drug: Adenosine	•Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain
6	•Device: Life Recovery Systems ThermoSuit	•UTHSCSA, San Antonio, Texas, United States
7	•Drug: Nitroprusside	•Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel

Figura 11: Realización de búsqueda de ensayos clínicos en angioplastia primaria. 8 de Junio 2021 ([clínicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov))

4.LIMITACIONES

El perfil de riesgo de los pacientes era bajo debido a los criterios de inclusión de empleo de stent directo, IR.IIB-III A y trombectomía. El tipo de lesiones tratadas en nuestro trabajo están generalmente asociadas a pacientes más jóvenes, con menor riesgo de sangrado y menor calcificación, factores asociados con mejor pronóstico. Este hecho limita la validez externa del estudio. Sin embargo, como ya se ha explicado, el objetivo era evitar la influencia de factores de confusión.

El clopidogrel fue el inhibidor del receptor P2Y12 administrado en el primer contacto médico, de acuerdo con el protocolo regional del “Código corazón” explicado previamente. Esto podría también limitar la validez externa de los resultados.

En análisis del blush se realiza de modo visual. Y aunque fue realizado por 2 operadores con gran experiencia, no se puede descartar cierto grado de subjetividad.

El poder predictivo tanto en el análisis del blush como en el de la REST fue bajo, pero este hecho ya ha sido descrito previamente (329); y la concordancia entre dichos factores también ha sido valorada como moderada (49).

Finalmente, no hemos podido encontrar una explicación al papel que podría jugar la presencia de infarto de miocardio previo como predictor en la REST, y este factor no ha sido descrito en otros trabajos.

CONCLUSIONES

En nuestra serie, la velocidad de desinflado del sistema de liberación del stent en la ICPP no modificó el grado de blush o la resolución de la elevación del segmento ST; y tampoco pudo demostrarse influencia en los eventos clínicos, tamaño del infarto estudiado por biomarcadores y fracción de eyección al alta y a los 12 meses.

ANEXOS

ANEXO 1. CONSORT 2010 checklist

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Checked
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	N/A
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	Checked
	2b	Specific objectives or hypotheses	Checked
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Checked
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	N/A
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	Checked
	4b	Settings and locations where the data were collected	Checked
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	Checked
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	Checked
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	N/A
Sample size	7a	How sample size was determined	Checked
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Checked
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	Checked
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Checked
Allocation concealment mechanism Implementation	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Checked
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Checked
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Checked
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	N/A
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	Checked
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Checked
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	Checked
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Checked
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	Checked
	14b	Why the trial ended or was stopped	Checked
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Checked
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	Checked
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	N/A
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Checked
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Checked
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	N/A
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	Checked
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	Checked
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	Checked
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	N/A
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	N/A
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	Checked

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE DESINFLADO DEL SISTEMA DE LIBERACIÓN DEL STENT EN LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA

IDENTIFICACIÓN DEL CASO

Edad

Teléfono 1

Teléfono 2

DATOS DE ANGIOPLASTIA

Fecha de angioplastia

Grupo: rápido lento

Número de Cateterismo:

Número de angioplastia

TIMI previo:

TIMI post-angioplastia:

Blush:

Número de vasos enfermos:

Número de lesiones dilatadas:

Completa:

Vaso tratado:

- Estenosis: Long. lesión: Diám. de referencia:
- DLM: Diám. referencia postintervención
- Estenosis postintervención Ratio stent/arteria
- Tipo de stent: Longitud: Diámetro: ATM:
- Rentrop: Sianos:

Acceso:

Hora dolor

Hora apertura

DATOS DEL PACIENTE

HTA Dislipemia DM2 Tabaquismo (Actual o previo)

Cardiopatía isquémica previa IPC previa Arteriopatía periférica

ACV previo: No/AIT/ACV/Hemorrágico

-Peso: **Talla:**

-TA **FC** **PCR**

-Killip: Shock IABP Intubación

-ECG:

- Elevación ST pre-ICP Elevación ST post-ICP:
- Resolución ST: Resolución ST grados:

-Analítica: Creatinina: **Aclaramiento:** **Troponina máxima:**

-Ecocardiograma: FEVI al alta

-ICP intra mismo vaso: **ICP intra otro vaso:** **CCV intra:** **ACV**
intrahospitalario:

- Estado al alta:

EVOLUCIÓN:

Fecha de seguimiento:

Estado al año: Mortalidad cardiovascular Mortalidad no
cardiovascular

FEVI al año:

TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

Long. longitud

Diám.: Diámetro

DLM: Diámetro luminal mínimo

ATM: atmósferas

HTA: Hipertensión arterial

DM: Diabetes mellitus

ICP: Intervención coronaria percutánea

AIT: Accidente isquémico transitorio

ACV: Accidente cerebrovascular

TA: tensión arterial

FC: frecuencia cardiaca

PCR: parada cardiorrespiratoria

IABP: Balón de contrapulsación intraaórtico

ECG: Electrocardiograma

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

CCV: Cirugía cardiovascular

ANEXO 3. ANÁLISIS POR PROTOCOLO

Se produjo violación del protocolo en 5 pacientes (figura 1). En 1 paciente en el grupo de desinflado rápido se requirieron 2 stents, mientras que en grupo de desinflado lento también en 3 se necesitaron 2 stents y en 1 se realizó postdilatación.

Tabla 13. **Características de los pacientes.** Análisis por protocolo.

	Desinflado rápido n=102	Desinflado lento n=103	p valor
Edad	59.7 ± 10.6	59.7 ± 10.7	0.98
Sexo femenino	26 (25.5)	19 (18.4)	0.22
Diabetes mellitus	13 (12.7)	20 (19.4)	0.19
Hipertensión	40 (39.2)	47 (45.6)	0.35
Dislipemia	37 (36.3)	43 (41.7)	0.42
Tabaquismo	64 (62.7)	68 (66)	0.62
Infarto previo	13 (12.7)	21 (20.4)	0.14
Angioplastia previa	4 (3.9)	6 (5.8)	0.52
Cirugía coronaria previa	3 (2.9)	4 (3.9)	1
Aclaramiento creatinina < 60ml/min	13 (12.7)	21 (20.4)	0.14
Shock	4 (3.9)	1 (1)	0.21
Tensión arterial al diagnóstico	123.4 ± 30	128.7 ± 26	0.19
Tiempo de isquemia (min)	193 (127-295)	169 (120-260)	0.15
Tiempo PCM-balón (min)	88 (66-130)	80 (65-115)	0.19
Elevación de ST previa (mm)	1.4 ± 6.7	12.7 ± 8.1	0.23

ACV: Accidente cerebrovascular

PCM: Primer contacto médico

La edad, tensión arterial y elevación de ST se expresan como media ± desviación estándar.

Los tiempos se expresan como mediana (rango intercuartílico)

Resto de variables como n (%)

Tabla 14. Características angiográficas. Análisis por protocolo.

	Desinflado rápido n=102	Desinflado lento n=103	p valor
Arteria			0.47
Descendente anterior	44 (42.7)	37 (35.9)	
Circunfleja	13 (12.7)	18 (17.5)	
Coronaria derecha	45 (43.6)	48 (46.6)	
Acceso radial	102 (100)	101 (98)	0.21
Número de vasos enfermos	1.38 ± 0.61	1.46 ± 0.66	0.41
TIMI ≥ 2 previo	10 (9.8)	17 (16.5)	0.16
Rentrop ≥ 2	15 (14.7)	18 (17.5)	0.59
Trombo tipo ≥ 4	46 (45.1)	48 (46.6)	0.83
Stent liberador de fármacos	99 (97)	97 (94.1)	0.50
Diámetro de la estenosis	99.2 ± 3.4	98.8 ± 6.6	0.56
Longitud de la lesion	14.10 ± 5.96	13.31 ± 4.57	0.29
Diámetro de referencia	2.74 ± 4.2	2.86 ± 0.47	0.06
Diámetro de stent	3.22 ± 0.46	3.32 ± 0.58	0.16
Presión de inflado máximo (atm)	14.70 ± 1.46	14.76 ± 1.69	0.80
DLM postintervención	2.88 ± 0.37	3.00 ± 0.49	0.04
Diámetro luminal mínimo	2.62 ± 0.38	2.67 ± 0.49	0.41
Estenosis postintervencion	8.94 ± 4.77	11.28 ± 6.33	0.03
Ratio stent/arteria	1.05 ± 0.08	1.05 ± 0.08	0.89

DLM: Diámetro luminal máximo postintervención.

Las variables cuantitativas se muestran como media ± desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como n (%)

Tabla 15. **Resultados.** Análisis por protocolo.

	Desinflado rápido n=102	Desinflado lento n=103	p valor
Blush ≥ 2	76 (74.5)	77 (74.7)	0.87
Elevación ST postangioplastia (mm)	4.3 \pm 5.2	4 \pm 4.7	0.68
Resolución de la elevación ST (mm)	7 \pm 7	8.6 \pm 8.1	0.14
Porcentaje de resolución (%)	66.4 \pm 33.3	66.4 \pm 34.1	0.70
Resolución ≥ 70 %	53 (51.9)	57 (55.3)	0.68
TIMI postangioplastia			0.57
0	1 (0.9)	0 (0)	
1	0 (0)	0 (0)	
2	5 (4.9)	8 (7.8)	
3	96 (94.1)	95 (92.2)	
Troponina I pico (ng/ml)	47.4 (14-130)	71 (26-141)	0.12
Fracción de eyección al alta	53.8 \pm 8.6	54.7 \pm 8.7	0.46
Fracción de eyección a los 12 meses	57.4 \pm 8.2	57.8 \pm 6.5	0.69
Mortalidad total intrahospitalaria	1 (0.9)	2 (1.9)	1.00
Mortalidad total a los 12 meses	3 (2.9)	3 (2.9)	1.00
Mortalidad cardiovascular a los 12 meses	2 (1.9)	3 (2.9)	1.00

La troponina I se expresa como mediana (rango intercuartílico)

El resto de variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como n (%)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2015;10(9):1024-94.
2. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
4. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(8):733-42.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
6. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.
7. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2481-9.
8. Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, Subherwal SS, Feldman DN, Garratt KN, et al. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):420-6.
9. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.
10. Edep ME, Guarneri EM, Teirstein PS, Phillips PS, Brown DL. Differences in TIMI frame count following successful reperfusion with stenting or percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83(9):1326-9.
11. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(4):253-62.

12. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Räber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(8):977-87.
13. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):390-8.
14. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AWJ, Smits PC, Queré M, et al. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5):381-7.
15. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9852):1482-90.
16. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308(8):777-87.
17. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1242-52.
18. Gibson CM, Schömig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation*. 2004;109(25):3096-105.
19. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
20. Gibson CM, Cannon CP, Piana RN, Breall JA, Sharaf B, Flatley M, et al. Angiographic predictors of reocclusion after thrombolysis: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):582-9.
21. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78(1):1-8.
22. Fath-Ordoubadi F, Huehns TY, Al-Mohammad A, Beatt KJ. Significance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1997;134(1):62-8.
23. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101(2):125-30.
24. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(22):1615-22.

25. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation*. 1993;87(6):1829-39.
26. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(1):1-10.
27. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91(7):1923-8.
28. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(6):1391-5.
29. Sugiura T, Nagahama Y, Nakamura S, Kudo Y, Yamasaki F, Iwasaka T. Left ventricular free wall rupture after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(3):282-4.
30. Tikiz H, Balbay Y, Atak R, Terzi T, Genç Y, Kütük E. The effect of thrombolytic therapy on left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction: relationship to successful reperfusion and vessel patency. *Clin Cardiol*. 2001;24(10):656-62.
31. Ehara S, Naruko T, Itoh A, Otsuka M, Yamashita H, Haze K. [Does reperfusion therapy reduce complications in acute inferior myocardial infarction?]. *J Cardiol*. 2000;35(2):113-9.
32. Laster SB, O'Keefe JH, Gibbons RJ. Incidence and importance of thrombolysis in myocardial infarction grade 3 flow after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78(6):623-6.
33. Yang HS, Lee CW, Hong M-K, Lee J-H, Nam G-B, Choi K-J, et al. Residual flow to the infarct zone against lethal ventricular tachyarrhythmias during the acute phase of myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2003;26(8):373-6.
34. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001;104(6):636-41.
35. Cannon CP. Importance of TIMI 3 flow. *Circulation*. 2001;104(6):624-6.
36. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E, et al. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(16):1909-13.

37. Porto I, Burzotta F, Brancati M, Trani C, Lombardo A, Romagnoli E, et al. Relation of myocardial blush grade to microvascular perfusion and myocardial infarct size after primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1671-3.
38. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88.
39. Bickel C, Rupprecht HJ, Maimaitiming A, Welk I, Blankenberg S, Krummenauer F, et al. The superiority of TIMI frame count in detecting coronary flow changes after coronary stenting compared to TIMI Flow Classification. *J Invasive Cardiol.* 2002;14(10):590-6.
40. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation.* 1999;99(15):1945-50.
41. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):666-71.
42. Pérez de Prado A, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón JC, Gibson CM. [Coronary angiography: beyond coronary anatomy]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(6):596-608.
43. Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Neverve J, Schwaiger M, et al. Thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade in angiography correlates with myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with stenting or thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):925-9.
44. Gibson CM, Pride YB, Buros JL, Lord E, Shui A, Murphy SA, et al. Association of impaired thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(5):546-51.
45. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2383-9.
46. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation.* 1998;97(23):2302-6.
47. Henriques JPS, Zijlstra F, van 't Hof AWJ, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Gosselink M, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation.* 2003;107(16):2115-9.
48. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4):532-8.

49. Brener SJ, Dizon JM, Mehran R, Guerchicoff A, Lansky AJ, Farkouh M, et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J.* 2013;166(4):676-83.
50. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):591-7.
51. Kampinga MA, Nijsten MWN, Gu YL, Dijk WA, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, et al. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in patients with ST-elevation myocardial infarction in routine clinical practice? *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(3):216-23.
52. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):305-12.
53. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26(7):667-74.
54. Tarantini G, Ramondo A, Isabella G, Favero L, Maddalena F, Razzolini R, et al. Pressure response to vasopressors and mortality after direct angioplasty for cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2004;94(2-3):197-202.
55. De Luca G, van 't Hof AWJ, de Boer M-J, Ottervanger JP, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1009-13.
56. Hoffmann R, Haager P, Lepper W, Franke A, Hanrath P. Relation of coronary flow pattern to myocardial blush grade in patients with first acute myocardial infarction. *Heart.* 2003;89(10):1147-51.
57. Lepper W, Sieswerda GT, Vanoverschelde JL, Franke A, de Cock CC, Kamp O, et al. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2001;88(12):1358-63.
58. Bodí V, Sanchís J, López-Lereu MP, Llácer A, Pellicer M, Losada A, et al. [Myocardial echocardiography with intracoronary injection of contrast in post-infarction patients. Implications and comparison with angiography and magnetic resonance imaging]. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(1):20-8.
59. Hoffmann R, Haager P, Arning J, Christott P, Radke P, Blindt R, et al. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2003;92(9):1015-9.
60. Poli A, Fétiqueau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary

angioplasty: Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation*. 2002;106(3):313-8.

61. Marra MP, Corbetti F, Cacciavillani L, Tarantini G, Ramondo AB, Napodano M, et al. Relationship between myocardial blush grades, staining, and severe microvascular damage after primary percutaneous coronary intervention a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance in a large consecutive series of patients. *Am Heart J*. 2010;159(6):1124-32.
62. Bertomeu-González V, Bodí V, Sanchis J, Núñez J, López-Lereu MP, Peña G, et al. Limitations of myocardial blush grade in the evaluation of myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction and TIMI grade 3 flow. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(6):575-81.
63. Korosoglou G, Riedle N, Erbacher M, Dengler TJ, Zugck C, Rottbauer W, et al. Quantitative myocardial blush grade for the detection of cardiac allograft vasculopathy. *Am Heart J*. 2010;159(4):643-651.e2.
64. Haeck JDE, Gu YL, Vogelzang M, Bilodeau L, Krucoff MW, Tijssen JGP, et al. Feasibility and applicability of computer-assisted myocardial blush quantification after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(5):701-6.
65. Porto I, Hamilton-Craig C, De Maria GL, Vergallo R, Cautilli G, Galiuto L, et al. Quantitative Blush Evaluator accurately quantifies microvascular dysfunction in patients with ST-elevation myocardial infarction: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*. 2011;162(2):372-381.e2.
66. Riedle N, Dickhaus H, Erbacher M, Steen H, Andrassy M, Lossnitzer D, et al. Early assessment of infarct size and prediction of functional recovery by quantitative myocardial blush grade in patients with acute coronary syndromes treated according to current guidelines. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(4):502-10.
67. Hehrlein C. Quantitative myocardial blush grade: prepped for a core lab standardization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(4):511-2.
68. Vogelzang M, Vlaar PJ, Svilaas T, Amo D, Nijsten MWN, Zijlstra F. Computer-assisted myocardial blush quantification after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction: a substudy from the TAPAS trial. *Eur Heart J*. 2009;30(5):594-9.
69. Ungi T, Sasi V, Ungi I, Forster T, Palkó A, Nemes A. Comparison of two visual angiographic perfusion grades in acute myocardial infarction. *Ups J Med Sci*. 2009;114(3):149-53.
70. Porto I, Hamilton-Craig C, Brancati M, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Angiographic assessment of microvascular perfusion--myocardial blush in clinical practice. *Am Heart J*. 2010;160(6):1015-22.
71. van 't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial infarction Study Group. *Lancet*. 1997;350(9078):615-9.

72. Loubeyre C, Morice M-C, Lefèvre T, Piéchaud J-F, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(1):15-21.
73. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998;82(8):932-7.
74. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation.* 1999;99(15):1972-7.
75. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1016-27.
76. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1215-23.
77. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008;29(24):2989-3001.
78. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GFH, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358(6):557-67.
79. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, Dauterman KW, Michaels A, et al. Methodologic and clinical validation of the TIMI myocardial perfusion grade in acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2002;14(3):233-7.
80. Perez de Prado A, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón JC, Iglesias-Garriz I. Coronary clearance frame count: a new index of microvascular perfusion. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;19(2):97-100.
81. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):281-92.
82. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72(7):950-7.
83. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496-508.
84. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(5):1699-705.

85. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL, et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1995;75(12):778-82.
86. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, et al. Incidence and treatment of «no-reflow» after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1994;89(6):2514-8.
87. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):442-5.
88. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(9):1121-6.
89. Galiuto L, Garramone B, Scarà A, Rebuzzi AG, Crea F, La Torre G, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(5):552-9.
90. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(8):765-72.
91. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2449-55.
92. Berg R, Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(3):209-14.
93. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2016;37(13):1024-33.
94. Amano H, Ikeda T, Toda M, Okubo R, Yabe T, Watanabe I, et al. Plaque Composition and No-Reflow Phenomenon During Percutaneous Coronary Intervention of Low-Echoic Structures in Grayscale Intravascular Ultrasound. *Int Heart J.* 2016;57(3):285-91.
95. Suda A, Namiuchi S, Kawaguchi T, Nihei T, Takii T, Saji K, et al. A simple and rapid method for identification of lesions at high risk for the no-reflow phenomenon immediately before elective coronary stent implantation. *Heart Vessels.* 2016;31(12):1904-14.
96. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation.* 1986;73(3):418-27.
97. Henriques JPS, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer M-J, van 't Hof AWJ, Hoorntje JCA, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23(14):1112-7.
98. Gick M, Jander N, Bestehorn H-P, Kienzle R-P, Ferenc M, Werner K, et al. Randomized Evaluation of the Effects of Filter-Based Distal Protection on Myocardial Perfusion and

- Infarct Size After Primary Percutaneous Catheter Intervention in Myocardial Infarction With and Without ST-Segment Elevation. *Circulation*. 2005;112:1462-9.
99. Dangas G, Stone GW, Weinberg MD, Webb J, Cox DA, Brodie BR, et al. Contemporary outcomes of rescue percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: comparison with primary angioplasty and the role of distal protection devices (EMERALD trial). *Am Heart J*. 2008;155(6):1090-6.
 100. Neumann F-J, Gick M. Direct stenting in ST-elevation myocardial infarction: convenient, but not improving outcomes. *Eur Heart J*. 2018;39(26):2480-3.
 101. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Bolognese L, Cerisano G, et al. Direct infarct artery stenting without predilation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;142(4):684-90.
 102. McCormick LM, Brown AJ, Ring LS, Gajendragadkar PR, Dockrill SJ, Hansom SP, et al. Direct stenting is an independent predictor of improved survival in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(4):340-6.
 103. Alak A, Lugomirski P, Aleksova N, Jolly SS. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Conventional Stenting Versus Direct Stenting in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(9):405-9.
 104. Mahmoud KD, Jolly SS, James S, Džavík V, Cairns JA, Olivecrona GK, et al. Clinical impact of direct stenting and interaction with thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018;39(26):2472-9.
 105. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2010;22(10 Suppl B):6B-14B.
 106. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3002-10.
 107. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Byrne RA, Jneid H, et al. Aspiration thrombectomy in patients undergoing primary angioplasty: totality of data to 2013. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(6):973-7.
 108. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefèvre T, Kaltoft A, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2193-203.
 109. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1409-18.
 110. Sardella G, Mancone M, Nguyen BL, De Luca L, Di Roma A, Colantonio R, et al. The effect of thrombectomy on myocardial blush in primary angioplasty: the Randomized

- Evaluation of Thrombus Aspiration by two thrombectomy devices in acute Myocardial Infarction (RETAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(1):84-91.
111. Costopoulos C, Gorog DA, Di Mario C, Kukreja N. Use of thrombectomy devices in primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;163(3):229-41.
 112. Chao C-L, Hung C-S, Lin Y-H, Lin M-S, Lin L-C, Ho Y-L, et al. Time-dependent benefit of initial thrombosuction on myocardial reperfusion in primary percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Pract.* 2008;62(4):555-61.
 113. Ciszewski M, Pregowski J, Teresińska A, Karcz M, Kalińczuk Ł, Pracon R, et al. Aspiration coronary thrombectomy for acute myocardial infarction increases myocardial salvage: single center randomized study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(4):523-31.
 114. Onuma Y, Thuesen L, van Geuns R-J, van der Ent M, Desch S, Fajadet J, et al. Randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in patients with ST-elevation myocardial infarction: an optical frequency domain imaging study--TROFI trial. *Eur Heart J.* 2013;34(14):1050-60.
 115. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):606-12.
 116. Tamhane UU, Chetcuti S, Hameed I, Grossman PM, Moscucci M, Gurm HS. Safety and efficacy of thrombectomy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation MI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:10.
 117. Mongeon F-P, Bélisle P, Joseph L, Eisenberg MJ, Rinfret S. Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction: A bayesian meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(1):6-16.
 118. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink J-HE, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;307(17):1817-26.
 119. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;369(17):1587-97.
 120. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1389-98.
 121. Jolly SS, James S, Džavík V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, et al. Thrombus Aspiration in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation.* 2017;135(2):143-52.
 122. Dominguez AC, Bittl JA, El-Hayek G, Contreras E, Tamis-Holland JE. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with aspiration thrombectomy Vs. Conventional percutaneous coronary intervention during ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(7):1203-10.

123. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Every Minute of Delay Counts. *Circulation*. 16 de marzo de 2004;109(10):1223-5.
124. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-Balloon Time and Mortality among Patients Undergoing Primary PCI. *N Engl J Med*. 5 de septiembre de 2013;369(10):901-9.
125. Dracup K, McKinley S, Riegel B, Moser DK, Meischke H, Doering LV, et al. A randomized clinical trial to reduce patient prehospital delay to treatment in acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. noviembre de 2009;2(6):524-32.
126. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR, Hedges JR, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA*. 5 de julio de 2000;284(1):60-7.
127. Mathews R, Peterson ED, Li S, Roe MT, Glickman SW, Wiviott SD, et al. Use of emergency medical service transport among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Circulation*. 12 de julio de 2011;124(2):154-63.
128. Ibanez B, Cimmino G, Prat-González S, Vilahur G, Hutter R, García MJ, et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. *Int J Cardiol*. 2011;147(3):428-32.
129. Ibanez B, Prat-González S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115(23):2909-16.
130. Zhao J, Yang Y, you S, Cui C, Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *International Journal of Cardiology*. 2007;115(3):334-41.
131. Sorrentino SA, Doerries C, Manes C, Speer T, Dessy C, Lobysheva I, et al. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional β 1-blockade. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):601-11.
132. Zhao JL, Yang YJ, You SJ, Jing ZC, Wu YJ, Cheng JL. Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Coron Artery Dis*. 2006;17:463-9.
133. Schwartz BG, Kloner RA, Thomas JL, Bui Q, Mayeda GS, Burstein S, et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):461-6.
134. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(5):H1584-1591.

135. Götberg M, Olivecrona GK, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, Heiberg E, et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:7.
136. Maeng M, Mortensen UM, Kristensen J, Kristiansen SB, Andersen HR. Hypothermia during reperfusion does not reduce myocardial infarct size in pigs. *Basic Res Cardiol.* 1 de enero de 2006;101(1):61-8.
137. Erlinge D, Götberg M, Lang I, Holzer M, Noc M, Clemmensen P, et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(18):1857-65.
138. Kang IS, Fumiaki I, Pyun WB. Therapeutic Hypothermia for Cardioprotection in Acute Myocardial Infarction. *Yonsei Med J.* 1 de marzo de 2016;57(2):291-7.
139. Noc M, Erlinge D, Neskovic AN, Kafedzic S, Merkely B, Zima E, et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2017;13(5):e531-9.
140. Herring MJ, Dai W, Hale SL, Kloner RA. Rapid Induction of Hypothermia by the ThermoSuit System Profoundly Reduces Infarct Size and Anatomic Zone of No Reflow Following Ischemia-Reperfusion in Rabbit and Rat Hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(2):193-202.
141. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Früangel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation.* 2009;119(14):1933-40.
142. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2705-13.
143. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2205-17.
144. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 22 de mayo de 2008;358(21):2218-30.
145. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation.* 2013;128(14):1495-503.

146. Mateos A, García-Lunar I, García-Ruiz JM, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, Huertas P, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital intravenous metoprolol administration in anterior ST-segment elevation acute myocardial infarction: insights from the METOCARD-CNIC trial. *Ann Emerg Med.* 2015;65(3):318-24.
147. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, Fernández-Jiménez R, García-Ruiz JM, García-Álvarez A, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):2356-62.
148. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2705-15.
149. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction STudy of ADenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1711-20.
150. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW, AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1775-80.
151. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J.* 2006;27(20):2400-5.
152. Micari A, Belcik TA, Balcells EA, Powers E, Wei K, Kaul S, et al. Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2005;96(10):1410-5.
153. Niccoli G, Rigattieri S, De Vita MR, Valgimigli M, Corvo P, Fabbicchi F, et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(6):580-9.
154. Niccoli G, Spaziani C, Crea F, REOPEN-AMI Investigators. Left ventricular remodeling and 1-year clinical follow-up of the REOPEN-AMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1454-5.
155. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 13 de febrero de 2017;10(3):215-23.
156. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):654-60.

157. Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J.* 2004;148(4):E15.
158. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, et al. Impact of a Single Intravenous Administration of Nicorandil Before Reperfusion in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2005;112(9):1284-8.
159. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y, Date M, Higuchi Y, et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circ J.* 2009;73(5):925-31.
160. Hausenloy DJ, Yellon DM, Mani-Babu S, Duchon MR. Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(2):H841-849.
161. Ohno Y, Minatoguchi S, Uno Y, Kariya T, Arai M, Yamashita K, et al. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the K(ATP) channel in rabbits. *Int J Cardiol.* 1997;62(3):181-90.
162. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet.* 2007;370(9597):1483-93.
163. Kobatake R, Sato T, Fujiwara Y, Sunami H, Yoshioka R, Ikeda T, et al. Comparison of the effects of nitroprusside versus nicorandil on the slow/no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2011;26(4):379-84.
164. Zhao S, Qi G, Tian W, Chen L, Sun Y. Effect of Intracoronary Nitroprusside in Preventing No Reflow Phenomenon during Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Journal of Interventional Cardiology.* 27(4):356-64.
165. Su Q, Li L, Naing KA, Sun Y. Safety and Effectiveness of Nitroprusside in Preventing No-Reflow During Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review. *Cell Biochem Biophys.* 1 de enero de 2014;68(1):201-6.
166. Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, Greenwood JP, Blackman DJ, Kunadian V, et al. The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by LOcal adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention [Internet]. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016 [citado 23 de julio de 2018]. (Efficacy and Mechanism Evaluation). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401181/>
167. Ikeda Y, Kikuchi M, Toyama K, Watanabe K, Ando Y. Inhibition of human platelet functions by verapamil. *Thromb Haemost.* 1981;45(2):158-61.
168. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1193-9.

169. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, Graham J, Wright RA, Hall JA, et al. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart*. 2006;92(9):1278-84.
170. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57(4):444-51.
171. Umemura S, Nakamura S, Sugiura T, Tsuka Y, Fujitaka K, Yoshida S, et al. The effect of verapamil on the restoration of myocardial perfusion and functional recovery in patients with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Nucl Med Commun*. 2006;27(3):247-54.
172. Huang D, Qian J, Ge L, Jin X, Jin H, Ma J, et al. REStoration of COronary flow in patients with no-reflow after primary coronary interVENTion of acute myocaRdial infarction (RECOVER). *Am Heart J*. 2012;164(3):394-401.
173. Fu Q, Lu W, Huang Y, Wu Q, Wang L, Wang H, et al. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):911-4.
174. Wang L, Cheng Z, Gu Y, Peng D. Short-Term Effects of Verapamil and Diltiazem in the Treatment of No Reflow Phenomenon: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2015;2015:382086.
175. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
176. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther*. 2007;116(2):173-91.
177. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*. 2013;381(9861):166-75.
178. Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N-P, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(2):H579-588.
179. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005;112(14):2143-8.
180. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037-44.
181. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Pérez JT, Jiménez M, Paré C, Bosch X, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2012;33(1):103-12.
182. Hahn J-Y, Song YB, Kim EK, Yu CW, Bae J-W, Chung W-Y, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation*. 2013;128(17):1889-96.

183. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Clemmensen P, et al. Effect of Ischemic Postconditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):490-7.
184. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev.* 2014;66(4):1142-74.
185. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993;87(3):893-9.
186. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(2):177-95.
187. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bøttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9716):727-34.
188. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, Kharbanda RK, Redington AN, Schmidt M, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35(3):168-75.
189. Crimi G, Pica S, Raineri C, Bramucci E, De Ferrari GM, Klersy C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(10):1055-63.
190. White SK, Frohlich GM, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, Treibel TA, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):178-88.
191. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, Fuernau G, Sandri M, Mangner N, et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J.* 2015;36(44):3049-57.
192. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Møller UK, Ramlall M, Aarøe J, Butler R, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 19 de octubre de 2019;394(10207):1415-24.
193. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, Massaro JM, Griffith JL, D'Agostino RB, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(18):1925-33.

194. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491-9.
195. Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim JB, Kim S-J, Kim W-S, et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2252-60.
196. Lønborg J, Kelbæk H, Vejstrup N, Bøtker HE, Kim WY, Holmvang L, et al. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):288-95.
197. Chen WR, Tian F, Chen YD, Wang J, Yang JJ, Wang ZF, et al. Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;208:109-14.
198. Chen WR, Hu SY, Chen YD, Zhang Y, Qian G, Wang J, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2015;170(5):845-54.
199. Janssens SP, Bogaert J, Zalewski J, Toth A, Adriaenssens T, Belmans A, et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2018;
200. Siddiqi N, Neil C, Bruce M, MacLennan G, Cotton S, Papadopoulou S, et al. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (NIAMI). *Eur Heart J*. 2014;35(19):1255-62.
201. Jones DA, Pellaton C, Velmurugan S, Rathod KS, Andiapien M, Antoniou S, et al. Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116(3):437-47.
202. Gibson CM, Giugliano RP, Kloner RA, Bode C, Tendera M, Jánosi A, et al. EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1296-303.
203. Atar D, Arheden H, Berdeaux A, Bonnet J-L, Carlsson M, Clemmensen P, et al. Effect of intravenous TRO40303 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: MITOCARE study results. *Eur Heart J*. 2015;36(2):112-9.
204. Direct Inhibition of delta-Protein Kinase C Enzyme to Limit Total Infarct Size in Acute Myocardial Infarction (DELTA MI) Investigators, Bates E, Bode C, Costa M, Gibson CM, Granger C, et al. Intracoronary KAI-9803 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(7):886-96.
205. Spears JR, Prcevski P, Xu R, Li L, Brereton G, DiCarli M, et al. Aqueous oxygen attenuation of reperfusion microvascular ischemia in a canine model of myocardial infarction. *ASAIO J*. 2003;49(6):716-20.

206. Albuquerque-Béjar JJ, Barba I, Inserte J, Miró-Casas E, Ruiz-Meana M, Poncelas M, et al. Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs. *Cardiovasc Res.* 2015;107(2):246-54.
207. García Del Blanco B, Otaegui I, Rodríguez-Palomares JF, Bayés-Genis A, Fernández-Nofrerías E, Vilalta Del Olmo V, et al. Effect of COMBinAtion therapy with remote ischemic conditioning and exenatide on the Myocardial Infarct size: a two-by-two factorial randomized trial (COMBAT-MI). *Basic Res Cardiol.* 25 de enero de 2021;116(1):4.
208. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, Botker HE, Heusch G, Ibañez B. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:89-99.
209. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(1):57-65.
210. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1753-64.
211. Li XD, Yang YJ, Hao YC, Yang Y, Zhao JL, Dou KF, et al. Effect of pre-procedural statin therapy on myocardial no-reflow following percutaneous coronary intervention: a meta analysis. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(9):1755-60.
212. Kunadian V, James SK, Wojdyla DM, Zorkun C, Wu J, Storey RF, et al. Angiographic outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(7):671-83.
213. Vilahur G, Gutiérrez M, Casani L, Varela L, Capdevila A, Pons-Lladó G, et al. Protective Effects of Ticagrelor on Myocardial Injury After Infarction. *Circulation.* 2016;134(22):1708-19.
214. de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Schuler G, et al. Association of upstream clopidogrel administration and myocardial reperfusion assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(2):110-7.
215. Dirksen MT, Laarman G, van 't Hof AWJ, Guagliumi G, Tonino WAL, Tavazzi L, et al. The effect of ITF-1697 on reperfusion in patients undergoing primary angioplasty. Safety and efficacy of a novel tetrapeptide, ITF-1697. *Eur Heart J.* 2004;25(5):392-400.
216. APEX AMI Investigators, Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(1):43-51.
217. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, Huber K, Rensing B, Kasprzak JD, et al. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction results of the F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(8):720-9.

218. Voors AA, Belonje AMS, Zijlstra F, Hillege HL, Anker SD, Slart RHJA, et al. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31(21):2593-600.
219. Zimet H, Porapakham P, Porapakham P, Sata Y, Haas SJ, Itescu S, et al. Short- and long-term outcomes of intracoronary and endogenously mobilized bone marrow stem cells in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):91-105.
220. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, Lunde K, Tendera M, Bartunek J, et al. Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in Patients with Acute Myocardial Infarction Based on Individual Patient Data. *Circ Res.* 2015;116(8):1346-60.
221. Engstrøm T, Nepper-Christensen L, Helqvist S, Kløvgård L, Holmvang L, Jørgensen E, et al. Danegaptide for primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients: a phase 2 randomised clinical trial. *Heart.* 2018;
222. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 5 de febrero de 2013;158(3):200-7.
223. Ghosn L, Boutron I, Ravaud P. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) extensions covered most types of randomized controlled trials, but the potential workload for authors was high. *J Clin Epidemiol.* septiembre de 2019;113:168-75.
224. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):573-83.
225. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(3):587-92.
226. Suzuki N, Asano T, Nakazawa G, Aoki J, Tanabe K, Hibi K, et al. Clinical expert consensus document on quantitative coronary angiography from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther.* abril de 2020;35(2):105-16.
227. Farkouh ME, Reiffel J, Dressler O, Nikolsky E, Parise H, Cristea E, et al. Relationship between ST-segment recovery and clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI ECG substudy report. *Circ Cardiovasc Interv.* junio de 2013;6(3):216-23.
228. Fabris E, van 't Hof A, Hamm CW, Lapostolle F, Lassen JF, Goodman SG, et al. Clinical impact and predictors of complete ST segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: A subanalysis of the ATLANTIC Trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* abril de 2019;8(3):208-17.
229. Fregni F. Sample Size Calculation. *Clinical Thinking in Clinical Research: Applied Theory and Practice Using Case Studies.* New York: Oxford University Press; 2018. 225-242 p.
230. Eapen ZJ, Tang WHW, Felker GM, Hernandez AF, Mahaffey KW, Lincoff AM, et al. Defining heart failure end points in ST-segment elevation myocardial infarction trials: integrating

past experiences to chart a path forward. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):594-600.

231. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1454-71.
232. Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the «dark side» of reperfusion. *Circulation*. 2009;120(21):2105-12.

